

第22回 日本平滑筋学会総会講演抄録

会 長 札幌医科大学教授 宮 崎 英 策

昭和55年6月11, 12日 札幌市教育文化会館

特 別 講 演

司会 札幌医科大学教授 宮 崎 英 策

平 滑 筋 の 収 縮 制 御 機 構

東京大学医学部 薬理学教室

江 橋 節 郎

平滑筋の収縮機構は、その制御機構を含めて本質的には横紋筋のそれと変わらないと考えられて来た。つまり平滑筋の収縮速度が小さいことは単に量的な問題であって、あとはすべて基本的には同じに違いないと思われて来たのである。

このことを間違いということは出来ない。しかし、後述の様に、横紋筋と平滑筋との間に横たわる溝は、以前考えられたより遥かに大きい。しかもそのことが、生きた平滑筋の収縮を考える上で、大きな意義をもつものである。

平滑筋のミオシンとアクチン

一見した所では平滑筋のミオシン、アクチンと横紋筋のそれとの間に差がない様に見える。しかし、ATPを加えて見ると、その差は歴然としてくる。

骨格筋のミオシン、アクチンに低イオン強度下

でATP(正しくはMgATP)を加えると、強いATP分解とともに、超沈澱を起してくる。つまり、ミオシン・アクチン系のATPに対する反応は、基本的には収縮反応である。

これに反して、平滑筋では、ミオシン・アクチンにATPを加えただけでは、収縮反応は起って来ない。その為には、後述する様な制御因子が必要である(図1)。

平滑筋の制御系

上述の様に横紋筋では、ミオシン・アクチン・ATPの反応は本質的には収縮であり、これに収縮弛緩サイクルを行わせるには、抑制系を導入しなければならない。この系がトロポミオシン・トロポニン系であり、トロポニンは、トロポミオシンと協力して、Ca不在下にアクチンに抑制をかけることによって、弛緩を可能にするのである。Caは、この抑制を解除するもの、即ち脱抑制因子(de-repressor)である(図1)。

これに反し、平滑筋のミオシン・アクチン系は、前記の様に、それ自体はATPに対して目立った反応を示さず、収縮は制御系の存在下に初めて可能となる。その意味では、制御系とミオシン・アクチン系が一体となって収縮が行われるわけ、制御系は収縮系と分ち難く結びついているということが出来る。Caはこの様な制御系の活動を可能にするもので、真の活性化因子である(図1)。

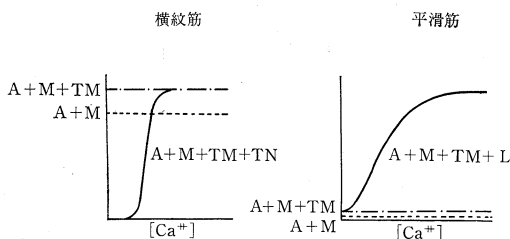


図1 横紋筋と平滑筋の制御機構の比較

A: アクチン M: ミオシン TM: トロポミオシン TN: トロポニン L: ライオトニン

この制御系が何であるかについては、現在意見が大きく分れている。

その一つは、我々のグループだけが主張しているもので、アクチンに結合した蛋白、ライオトニン (leiotonin) が、トロポミオシンとともに収縮を制御するというものである。アクチンフィラメントに親和性があること、トロポミオシンを必要とする点は、トロポニンと同様である。

他の一つは、ミオシンが Ca 依存キナーゼでリン酸化した時に、初めて活性となり、アクチンと反応可能、つまり収縮可能となるが、フォスファターゼでそのリン酸がとれると、非活化して弛緩するというものであって、平滑筋研究者の大部分が主張しているところである。

我々が、平滑筋の制御因子を、トロポニンでなく、ライオトニンという新しい名でよぶことにしたのは、前述の様に、その制御の方向が逆であることにもよるが、ライオトニンはアクチンの 100 分の 1 のモル比で充分機能するという点で、トロポニンとは全く異っている為である。

アクチンの 100 分の 1 で働くということは、フィラメントの単位で作用することを示唆する。この様なものとしては、既に β -アクチニン (丸山) が知られており、アクチンにとっては既に前例のあることである。最近発見された、ゲルゾリン (Stossel) もこの系統に属するであろう。

ライオトニン説をとるにせよ、リン酸化説をとるにせよ、収縮に必要な Ca 量は、骨格筋の 10 分の 1、またはそれ以下でよいという点は、平滑筋の生理・薬理を考える上に非常に示唆的である。

この様にして構成された平滑筋の収縮系は、骨格筋と較べて、かなり違った性質を示している。その一つは、MgATP 以外に遊離の Mg を必要とすることである。これは主としてミオシンの性質に基くが、実はアクチンの反応性も Mg で影響を受ける。

アクチンは、保守的な蛋白質として、臓器差、種差が殆どないと考えられているが、骨格筋のア

クチンで、平滑筋のアクチンの完全な代用にはならない。トロポミオシンも同様である。

Ca 結合蛋白

ライオトニンは、分子量 8 万のライオトニン A と 17,000 の Ca 結合蛋白、ライオトニン C とからなっている。垣内の発見になるカルモジュリン (モジュレーター蛋白) は、今や殆どすべての Ca 活性化酵素反応に関与していることが明らかとなって来たが、試験管内では、トロポニン C 及びライオトニン C の代用となることを見出されている。筋肉がなぜ、カルモジュリンで満足せず、独自の Ca 結合蛋白を造り出したかは、収縮という問題を超えて、進化一般と関連させて論ずべき命題であろう。

結 語

平滑筋は非筋組織に近縁な組織と考える人が多い。収縮系が非筋組織にも遍在することが知られた現在、平滑筋の研究は、筋肉としてだけでなく、一般生物学的な意義をもつものであり、細胞運動の本質的機構に重要な示唆を与えるものと考えられる。

文 献

- 1) T. Milkawa, Y. Nonomura, M. Hirata, S. Ebashi and S. Kakiuchi (1978). Involvement of an acidic protein in regulation of smooth muscle contraction by the troponin-myosin-leiotonin system. *J. Biochem.* **84**: 1633-1636.
- 2) S. Ebashi (1980) Regulation of muscle contraction (the Croonian Lecture). *Proc. Roy. Soc. London B*: **207**: 259~286.
- 3) Y. Nonomura and S. Ebashi (1980) Calcium regulation mechanism in vertebrate smooth muscle. *Biomed. Res* **1**, 1-14.

特 別 講 演 II

司会 東北大学教授 鈴木 泰 三

Structure and Function of Smooth Muscle, Role of Cell-to-Cell Coupling

E.E. Daniel*, R.E. Garfield*, S. Sims*, M. Kannan*
and J. Challis**

* *Dept. of Neuroscience, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada*

** *Dept. of Obstetrics, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada*

INTRODUCTION

Smooth muscle cells are usually believed to be electrically coupled to one other. Originally this was concluded from studies of coordinated contractions or studies of propagated action potentials. With the studies of Abe and Tomita (1968), it was shown that small strips of guinea-pig taenia coli behaved in several respects like a cable. They showed that application of a DC-potential across two electrodes serving as a partition into which a length of muscle was inserted resulted in recording of electrical potential changes inside cells outside the partition. The magnitude of these decayed exponentially with distance. It was inferred, without direct experimental evidence, that this technique could lead to calculation of a space constant, λ , estimated as the length at which the value of the recorded potential decayed to $\frac{1}{e}$ of the initial value. By analogy with the squid axon and other systems of leaky cables, it was suggested that $\lambda \cong \sqrt{\frac{a}{2} \frac{r_m}{r_i}}$, where a is cross-sectioned area of the cells, r_m is transmembrane resistance, and r_i is internal resistance (including myoplasmic and junctional resistance). This relationship has not been tested experimentally because it has never been possible to vary r_m and r_i experimentally, measure the results by a method independent of λ and determine the effects on λ .

Subsequently Ohba et al (1976) introduced a technique where by junctional impedance of strips of taenia coli of guinea pig could be estimated by applying different frequencies of sinusoidal currents across strips perfused for various times in sucrose. These workers assumed that the equivalent circuit of the tissue in sucrose could be represented by a myoplasmic resistance in series with a junctional impedance, represented by a junctional resistance (R_j) and capacitance in parallel. For such an equivalent circuit, the impedance at infinite frequency should be the myoplasmic resistance, the junctional current flowing entirely through the junctional capacity; the resistance at very low frequency should be the sum of myoplasmic and junctional resistance, no junctional current flowing through the junctional capacity. Again, while the taenia gave impedance values consistent with the proposed model, it was not possible to evaluate it experimentally.

The structural basis for coupling between cells has been suggested in many systems to

be gap junctions, which in several cases for vertebrate cells have been shown to allow flow of ions and molecules up to 817 daltons between cells so joined (Loewenstein 1979). However, we have shown earlier (see Daniel *et al.* 1976; Garfield & Daniel. 1974) that some smooth muscles which behave as if well-coupled (synchronous myogenic electrical and mechanical activity ; λ greater than 1 mm) have no or very rare gap junctions. These included for example, longitudinal muscle of the dog stomach and intestine, rat myometrium in both pregnant and non-pregnant animals in a variety of hormonal states.

However, recently we discovered that rat myometrium had many gap junctions, when fixed and studied by thin sections or freeze fracture techniques during parturition (Garfield *et al.* 1977, 1978a). Subsequent studies revealed that gap junctions were present for a short time prior to parturition and for less than 24 hours afterwards (Garfield *et al.* 1978a). A similar pattern has subsequently been found in sheep (Garfield *et al.* 1978b) and in guinea pigs (Garfield *et al.* 1978b), except that in these species, a few, small gap junctions formed a few days prior to term and then increased in number and size at term. A similar but less complete finding has been made about gap junctions between smooth muscle cells of the lower uterine segment of women undergoing Caesarian section (Garfield *et al.* 1978b).

These findings raised two questions: 1) What are the control systems over gap junction formation in myometrium, which prevent gap junctions from forming until term or near term? and 2) What are the changes in myometrial function that result from gap junction formation? In particular are there changes in λ or R_f associated with gap junction or disappearance? What consequences are there for uterine function at term?

METHODS

The methods used for preparation of tissues for study by thin section electron microscopy or by freeze fracture have been previously described (Garfield *et al.* 1978a, 1980). Quantitation of gap junction formation has been carried out on thin sections rather than on fracture faces, which have fewer of such junctions per unit area of membrane. This is because most gap junctions in myometrium occur between cell protrusions and fractures often do not extend along these protrusions. Data have been expressed as number of gap junctions per 1000 μm or total length of gap junctions per 1000 μm . These values were obtained by standardized study of randomly chosen cross sections of muscle cells and were based upon direct measurements of gap junctions and estimation of total membrane area by measurement (Garfield *et al.* 1978a) or recently by a stereological approach (Garfield *et al.* 1980). For study of development of gap junctions *in vitro* a standard organ culture system was used and described (Garfield *et al.* 1980).

Measurement of space constants (λ) of longitudinal muscle of myometrium was by the partitioned bath technique of Abe and Tomita (1968). Impedances (Z) were measured by a technique similar to that of Ohba, Sakamoto and Tomita (1977).

RESULTS

Role of Steroid Hormones in Control of Gap Junction Formation in Rat Myometrium.

Early studies showed that no manipulation of estrogens or progesterones which we carried out caused gap junctions to form in myometria of non-pregnant (Garfield & Daniel, 1974; Garfield *et al.* 1977, 1978a) animals but we have subsequently found that gap junctions

do occur at certain stages of pseudopregnancy (Sims, S., Garfield, R.E. & Daniel, E.E. unpublished).

In midterm pregnant animals, ovariectomy initiated abortion and/or absorption of fetuses (Garfield *et al*, 1978_a). This was accompanied by gap junction formation. Both gap junction formation and abortion were prevented by replacement of the ovarian hormones, estrogen and progesterone (Table 1). Studies by others have shown that estrogen alone after midterm ovariectomy promotes abortion; thus we assume that it is progesterone withdrawal which promotes gap junction formation and abortion; progesterone thus probably inhibits formation of gap junctions.

Table. 1. Steroid Hormons and Gap Junctions

Treatment	n	Gap Junctions Membrane /1000 μm	P
<i>Ovariectomy</i>			
Shamoperated controls	2	0	<0.001
No-Treatment	12	3.5	
Progest. (4 mg) ± Estrone (100 ug) Daily	12	0.1	
<i>At Term</i>			
Controlsdelivering (22-23 days)	6	9.0	<0.005
+ Medroxy- progest. (22-28 days)	11	1.4	
+ Progesterone (22-28 days)	6	0.9	<0.005

This probability was further borne out by treated rats at term with progesterone (2 mg/day) or medroxyprogesterone (2 mg/day). This procedure prevents delivery and many fetuses die. It also markedly inhibited gap junction formation (Table 1). Further evidence for an inhibitory role of progesterone on gap junction formation in rat myometrium was obtained from studies of the development of these structures *in vitro* (see below). Furthermore in studies of myometria of pregnant sheep, which showed decreased plasma levels of progesterone in maternal and fetal plasma near term, there was a negative correlation between these levels and formation of gap junctions (Garfield *et al*, in press). Thus in some species, progesterone appears to inhibit gap junction formation.

In previous studies, (Garfield *et al*, 1978_a), we found that gap junctions occurred at term in one horn lacking fetuses following unilateral ovariectomy; there were, however, less than half as many as in the horn with fetuses. We concluded that some factors common to both horns were responsible for initiating formation of gap junctions, but that local factors in the pregnant horn enhanced the process. The common enhancing factors may be humoral while the local factors may involve local high concentrations of hormones, prostaglandins or mechanical factors such as stretch. Further insight into factors both enhancing and inhibiting gap junction formation was obtained by culturing rat myometrium *in vitro* (Garfield *et al*, 1980).

Gap junctions formed within a few hours after longitudinal muscle of myometrium was cultured *in vitro*; the numbers increased with culture duration up to 48 hours and then

Table. 2. Gap Junction Formation in Vitro

<i>Origin</i>	<i>Time in vitro</i>	<i>n</i>	<i>Gap Junctions Membrane /1000 μm</i>
Pregnant animals	0 hr.	20	0
	2	7	1.5
	6	4	3.3
	24	13	5.7
	48	28	15.4
	72	4	15.8
Non-pregnant mature animals	0 hr.	5	0
	24	3	12.9
	48	4	14.0
	72	4	18.0
Immature animals	0 hr.	12	0
	48 hr.	10	3.3

plateaued (Table 2). This was the case whether myometrium was obtained from pregnant or nonpregnant mature rats. The gap junctions began as small diameter circular or elliptical structures and increased in size as well as number. The numbers and amounts of gap junctional membrane greatly exceeded (2-3x) that present at term. These levels were achieved without addition of steroid hormones to the culture medium, even when the medium was Krebs' solution rather than the standard culture medium. Even myometria from 20-30 day old rats, presumably not exposed to high levels of endogenous steroid hormones, developed some gap junctions (1-3/1000 μ m compared to 14-20/1000 μ m in myometria of mature animals). Thus it appears that in the uncontrolled state (no hormonal or nervous influences) the smooth muscle of rat myometrium develops some gap junctions. Some humoral and local factors increase the number at term or decrease the number otherwise.

Pretreatment of immature female rats with estrogen increased the number of gap junctions subsequently formed *in vitro*. Progesterone pretreatment alone or with estrogen had no effect (Table 3). Thus estrogen enhances gap junction formation (as also surmised from the positive correlation between this process in myometria of pregnant sheep and maternal or fetal estrone or estradiol levels (Garfield *et al* in press). This estrogen enhancement was tested further by placing estrogens in the culture medium for myometrium of immature rats. This too (Table 3) enhanced gap junction formation to levels approaching those in myometria from mature animals. Since estrogen addition to the culture medium had no effect on gap junction formation in myometria of mature animals, it seems that exposure to estrogen but not its continued presence is required to enhance gap junction formation (Garfield *et al*, 1980).

Treatment with estrogen *in vitro* was necessary to allow progesterone to exert an inhibitory effect (Table 3) in immature animals. Progesterone along with estrogen *in vitro* inhibited gap junction formation in myometria of midterm animals (16.3 to 9.0 junctions/1000 μ m). This probably reflects a stimulating role of estrogen in synthesis of progesterone receptors (Vu Hai *et al*, 1977). These studies have led to the proposal that estrogens promote the synthesis of gap junction proteins in rat or sheep myometria but this synthesis is prevented by progesterone acting on its receptors (when they have been induced by

Table. 3. Effects of Steroid Hormons on Gap Junction of Myometria of Immature Rats

Treatment		n	Gap Junctions membrane /1000 μ m
<i>In Vivo</i>	<i>In Vitro</i>		
Control	oil vesicle	2	0
"	48 hr.	5	1.9
Estrog. 50 μ g/day	48 hr.	8	12.7*
Progest. 2 mg/day	48 hr.	6	3.2
Estrog. + Progest.	48 hr.	6	12.4*
None	0	4	0
"	48 hr.	10	5.6
"	Estrog. 48 hr. 50 ng/ml	10	11.9*
"	Progest. 48 hr. 150 ng/ml	10	5.0
"	Estrog. + Progest	10	5.7

*: Significantly different ($P < .001$) from 48 control

estrogen). Cycloheximide in doses blocking leucine incorporation into myometrial proteins, completely prevents, formation of gap junctions *in vitro* (Garfield R.E., unpublished). Thus the proteins necessary for junction formation are not available in cells on initial culturing.

Role of Prostaglandins in Gap Junction Formation.

Indomethacin (10 or 20 μ g/ml) or 5,8,11,14-eicosatetranoic acid (10–20 μ g/ml) also inhibited formation of gap junctions *in vitro* by myometria of midterm pregnant rats. This effect (eg, reduction from 25 to 7.7 gap junctions per 1000 μ m could be overcome by 200 ng/ml of the endoperoxide analog U 46619 but not by another analog (U 44069). Thromboxane B₂ (5 μ g/ml) or arachidonic acid (5 μ g/ml) also partially overcame the effect of blockade of cyclo-oxygenase.

Similar findings have been made in myometria of guinea pigs at term (69 days) (Garfield, R.E., Dukes, M. & Daniel, E.E.). In this species a fall in progesterone levels does not occur at term. Also abortion induced by a prostaglandin analog administered in day 65 initiated gap junction formation. Thus in this species as well as in rat, prostaglandins seem to play an important role in gap junction formation.

Functional Significance of Gap Junction Formation

The existence of an elaborate hormonal system preventing formation of gap junctions between myometrial muscles cells until term implies that their absence may be important for maintenance of pregnancy and their appearance at term may be essential to normal labour. The simplest hypothesis to explain the function of gap junctions in myometrium would be that in their absence cell-to-cell coupling is poor and coordinated contractions do not occur, while in their presence, coordinated, expulsive contractions occur. However, many authors have shown that strips of both non-pregnant and pregnant myometrium (e.g. from rat) show coordinated contractions and propagated electrical activity as well as space

constants (λ) of >1 mm. Since cell lengths are less than 1 mm, this is usually taken to imply low resistance contacts between cells. However, no one has made an assessment of the effect of absence and presence of gap junctions on λ in a given smooth muscle. When we (Zelcer and Daniel, 1979) examined this question in longitudinal muscle of rat myometrium near term (no gap junctions) and during delivery (with gap junctions), we found the space constants were identical (1.1 mm). Also in animals aborted at midterm following ovariectomy or prevented from abortion by hormone treatment (see above), the space constants were identical (2.1 mm). There are many practical and the theoretical problems with determination of space constants and their interpretation in relation to cell-to-cell coupling: tissues may be damaged during dissection, cells may not be all oriented in the long axis of the strip, the cells may be arranged in branching bundles or bundles which are not aligned with the long axis of the strip: also gap junctions are not just between cell ends but also provide side-to-side attachments (which may promote lateral rather than longitudinal current flow), the strip is probably not equivalent to an infinite cable since the resistance at the cut end is high (Wiedmann, 1952), the strip must have sufficient length (>0.5 cm) between the stimulating electrode (Holman, M.E., personal communication), the transmembrane resistance as well as changes in cell geometries affect the space constant.

Recently we (Sims, S., Daniel, E. & Garfield, R.E., unpublished) have measured the impedance of strips of rat longitudinal myometrium during pregnancy, just prior to term, during delivery and one to three days later using the method of Ohba *et al* (1976). We analyzed total impedance into longitudinal and junctional components by assuming that the equivalent circuit of the tissue in sucrose was a myoplasmic resistance in series with a junctional impedance composed of a resistance and a capacity in parallel. Thus the impedance at low frequencies was derived from the sum of the two frequencies, that at high frequencies was from only the myoplasmic resistance. On this basis the junctional impedance was the difference between these two values, assuming the junctional capacity to provide a shunt for high frequency currents under all conditions. The values obtained for junctional resistance decreased from about 800Ω cm in non-pregnant animals to 400Ω cm in midterm pregnant animals, to 200Ω cm near term, to 80Ω cm in during deliver and recovered to 1600Ω cm one to three days post-partum. Probably the changes with the approach of term are related to change in cell size and arrangement and size of extracellular space, but those occurring at the time of delivery and just after delivery are related to gap junction formation. A change in the extracellular space may contribute to the recovery of the value of the junctional impedance after delivery.

During delivery, the difference between impedance at high and low frequencies is small. Also the impedance loci are depressed below the zero negative reactance level in plots of real impedance versus imaginary impedance (negative reactance); *ie.* the locus phase angles are much less than 90° . Sometimes no impedance semicircle can be plotted. Thus there may also be changes in the junctional capacity during gap junction formation. If the junctional capacity prior to term represents that of a non-gap junction site of coupling, then the capacity of the gap junction may be markedly different.

Clearly, these preliminary findings raise serious questions about the interpretation of space constants and the site of junction resistances and capacities in smooth muscles. For the first time, measurements have been made in tissues with and without gap junctions

and the results do not provide straight forward support for the notion that gap junctions are the only low resistance contacts in smooth muscles. They also leave unresolved the question of the junctional significance of gap junction formation at term in myometria.

SUMMARY

1. Gap junctions have been shown to be absent in myometria of several mammals prior to term, to appear rapidly at term and disappear soon after delivery.

2. In rat and sheep myometria, evidence has been accumulated which suggest that estrogen promotes gap junction formation and also is necessary to allow progesterone to inhibit their formation. Presumably estrogen stimulates formation of progesterone receptors, enabling progesterone to act to inhibit gap junction formation.

3. These findings suggest that absence of gap junctions in myometrium may be essential for maintenance of pregnancy and presence of gap junctions at term may be essential for normal labour.

4. In rat myometria and guinea pig myometria, prostaglandins also may play an essential role in gap junction formation; possibly an endoperoxide or thromboxane derivative is involved.

5. Gap junction formation in rat myometrium did not result in a detectable decrease in the space constant. Junctional impedance did appear to decrease associated with gap junction formation and increase when they disappeared, but it also changed when cell geometry changed prior to term. The usefulness of the space constant to evaluate cell-to-cell coupling in smooth muscle needs further examination.

References

- 1) Abe, Y., Tomita, T. (1968). Cable properties of smooth muscle. *J. Physiol. (Lond.)* **196**: 87-100.
- 2) Daniel, E.E., Daniel, V.P., Duchon, G. Garfield, R.E., Nichols, M., Malhotra, S.K., Oki, M. (1976). Is the nexus necessary for cell-to-cell coupling of smooth muscle? *J. Memb. Biol.* 207-239.
- 3) Garfield, R.E., Daniel, E.E. (1974). The structural basis of electrical coupling (cell-to-cell contacts) in rat myometrium. *Gynecol. Invest.* **5**: 284-300.
- 4) Garfield, R.E., Kannan, M.S., Daniel, E.E. (1980). Gap junction formation in myometrium control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am. J. Physiol. (Cell Physiol.)* **238**, #3,
- 5) Garfield, R.E., Rabideau, S., Challis, J.R., Daniel, E.E., (1968_b). Ultrastructural basis for maintenance and termination of pregnancy. *Am. J. Obstet & Gynec.*, **133**: 308-315.
- 6) Garfield, R.E., Sims, S., Daniel, E.E. (1977). Gap junctions their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science* **198**: 958-960.
- 7) Garfield, R.E., Sims, S.M., Kannan, M.S., Daniel, E.E., (1978a). Possible role of gap junction in activation of myometrium during parturition. *Am. J. Physiol. (Cell Physiol.)*
- 8) Ohba, M., Sakamoto, Y., Tomita, T. (1976). Impedance components in longitudinal direction in the guinea-pig taenia coli. *J. Physiol. (Lond.)* **256**: 527.
- 9) Loewenstein, W.R., (1979). Junctional intercellular communication and control of growth. *Biochem. Biophys. Acta (Reviews in Cancer)*, **560**: 1-65.
- 10) Tomita, T., Electrical properties of mammalian smooth muscle. In: *Smooth Muscle.*, E. Bulbring, A.F., Brading, A.W. Jones and T. Tomita, Editors, Edward Arnold (Publishers) Ltd, London, 197-243, 1970
- 11) Vu Hai, M.T., Logeat, M., Warembourg M., Milgrom, E. (1977). Hormonal control of progesterone receptors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **286**: 199-209
- 12) Wiedmann, S. 1952. The electrical constants of Purkinje fibers. *J. Physiol. (Lond.)*, **118**: 348-

368.

- 13) Zelcer, E., Daniel, E.E. (1979). Electrical coupling in rat myometrium during pregnancy. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **57**: 490-495.

シンポジウム

胃運動に対する自律神経の調節機構

司会 北海道大学教授 大賀 皓
札幌医科大学教授 早坂 滉

1. 胃運動に対する抑制神経支配

北海道大学獣医学部 薬理学教室 大賀 皓, 中里 幸和

1. 胃に対する抑制神経支配研究の歴史

アトロピン投与後に迷走神経の末梢を刺激 (VPS) すると胃が弛緩することは Langley (1898) の頃から知られていた。その機序について、当時は迷走神経が胃に達する経路中に抑制線維が存在するかどうかは不明のままに色々と論議されていた。しかし、Finkelman (1930) や Dale と Feldberg (1934) らの消化管へ分布する自律神経の伝達物質についての仕事から、コリン作動性神経は興奮、アドレナリン作動性神経 (ア性神経) は抑制支配を行っているという考えが定説となった。そのため、VPS で胃が弛緩するのもア性神経の混在によるためだと説明される様になり、解決済みの問題だとして 1963 年迄殆んど問題にされずに経過した。

Martinson と Muren (1963~65) はネコの胃に対する VPS による抑制効果を詳細に調べた結果をもとに、他方、Burnstock ら (1963~64) は、モルモット盲腸紐の壁内神経刺激で得られた抑制電位についての薬理学的な分析の結果から、消化管壁内には新しい非アドレナリン作動性 (非ア性) 抑制ニューロンが存在するという見解を出した。その後、この神経についての研究は、多くの人達によって発展され今日に至っている。

2. 迷走・迷走神経反射による胃の弛緩

私共は、Martinson や Burnstock らとは全く別に迷走神経反射の研究からこの非ア性抑制ニューロンの存在を知った。我々の研究は初めヒツジの前胃運動の神経支配についての研究から迷走神経

反射の重要性を認識し、ネコを用いて迷走神経の反射電位を詳細に調べたことに端を発している¹⁾。即ち、横隔膜の直上で一側の迷走神経の中枢端刺激 (VCS) を行うと、反対側から C 線維の興奮による一群の反射性放電のみが記録された。ついで、この反射性放電が、胃にどのような影響を与えるかをイヌを用いて調べた。その後、今日迄に下記のことを明らかにした。1) 脊髄を C₁-C₂ 間で切断し、かつ両側大内臓神経切断及び副腎を摘出したイヌで、横隔膜直上のレベルで一側の腹部迷走神経幹の中枢端を刺激すると著明な胃の弛緩 (反射性) が発現する (図 1)。この弛緩は、アトロピン、アドレナリン作動性ニューロン遮断薬及び α , β -受容体遮断薬で影響されない。2) イヌの迷走神経の遠心路中にはコリン作動性抑制節前線維が存在し、これが胃壁内の非ア性抑制ニューロンと接合している。3) この迷走神経-胃壁内抑制神経路は、迷走・迷走神経反射の遠心路として作動し、胃の弛緩を発現させる。4) この抑制路は、イヌ (単胃) のみでなく、ニワトリ (そ嚢・腺胃・筋胃) およびヒツジ (3 胃) にも存在し、各胃の抑制支配を行っている³⁾。5) ウシの前胃とブタの胃壁内神経叢中には非ア性抑制ニューロンが存在する。更に 6) この新しい抑制神経の伝達物質は ATP であるという仮説について検討したが、この仮説を支持する結果を得られなかった^{4,5)}。即ち、i) モルモットの胃の血管灌流標本を用いて、非ア性抑制神経の興奮による胃の弛緩発現中の灌流液々出液中には、アデニンヌクレオシド及びその分解産物の増量は認められなかった。ii) ブタの胃縦走筋は ATP で主として収縮した。また ATP に

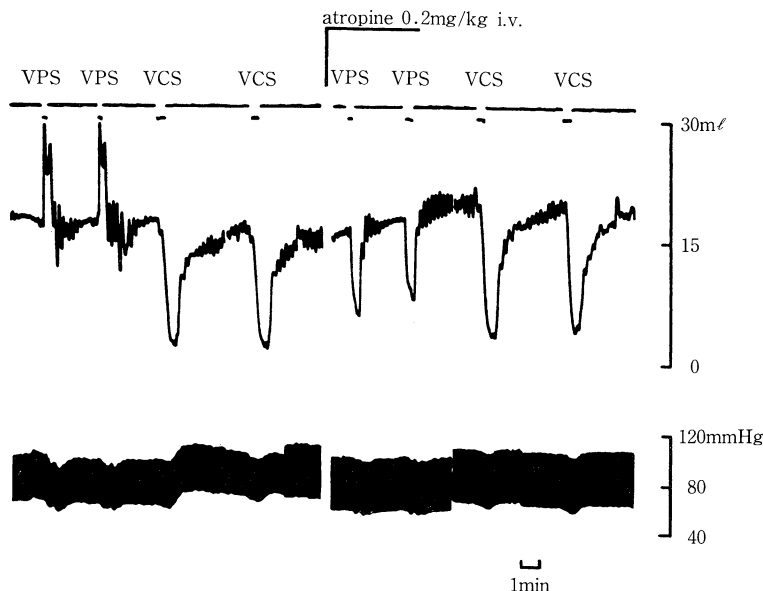


図 1. 迷走・迷走神経反射によるイヌの胃の弛緩
 VPS : 迷走神経切断末梢端刺激
 VCS : 同中枢端刺激
 20 Hz, 1 msec, Supramaximal Voltage
 C₁-C₂ 間で脊髓切断。両側大内臓神経切断。

対し脱感作した後も非ア性抑制神経刺激による弛緩反応は変わらずに出現した。

3. 最近の自律神経研究の動向

最近のトピックとして、1) コリン及びアドレナリン作動性神経の伝達物質 (ACh, NE) についてのより詳細な検討。2) 非コリン・非アドレナリン作動性神経の伝達物質候補の検討。特にペプチドについて、3) 伝達物質共存の可能性 (Dale's principle の再検討)。特に自律神経とペプチド含有神経との共存について。4) 伝達物質及び共存物質の放出後の pre 及び post synaptic action などが挙げられるが、5) そのほか、我々はリビッドの自律神経興奮の伝達における役割は、今後注目すべきであろうと考えている。

4. セクレチン グループの胃に対する作用

上述の様に、最近消化管への自律神経支配におけるペプチドの役割が注目されており、なかでもVIPは非ア性抑制神経の有力な伝達物質候補に挙げられている。そこで今回は、VIP 及びこれと類似構造をもつセクレチン (SEC), グルカゴン

(GLU) の作用を種々の動物の全胃または摘出胃平滑筋を用いて比較観察した。1) 麻酔したイヌ、ネコ、ウサギの胃動脈内に、VIP, SEC を注入すると濃度依存性の弛緩を起した (図 2)。GLU も弛緩を起したが、その作用は三者のうちで一番弱くかつ、経過はゆっくりしていた。また、繰り返して投与するとタキフラキシのみられる場合があった。2) VIP はブタ、モルモットの胃条片及びニワトリ直腸標本をいずれも濃度依存性に弛緩させた (図 3)。pD₂ 値は、それぞれ、7.62±0.11 (ブタ), 7.89±0.07 (モルモット), 7.84±0.05 (ニワトリ) であった。SEC はブタの胃条片だけに作用し、しかもその作用は最も強かった (pD₂ 8.86±0.08)。一方、GLU はこれら三標本に無作用であった。3) VIP による麻酔イヌの胃およびニワトリ直腸標本の弛緩作用は、いずれも α-, β-受容体遮断薬並びにテトロドトキシンで殆んど影響を受けなかった。4) 麻酔イヌの胃動脈内にペンタガストリンを注射すると、胃は強く一過性に収縮した後、通常一定のトーンを維持した。このトーンの高い期間中、VCS と VIP 効果は共に抑制された。5) GLU を繰り返しイヌの胃に動注

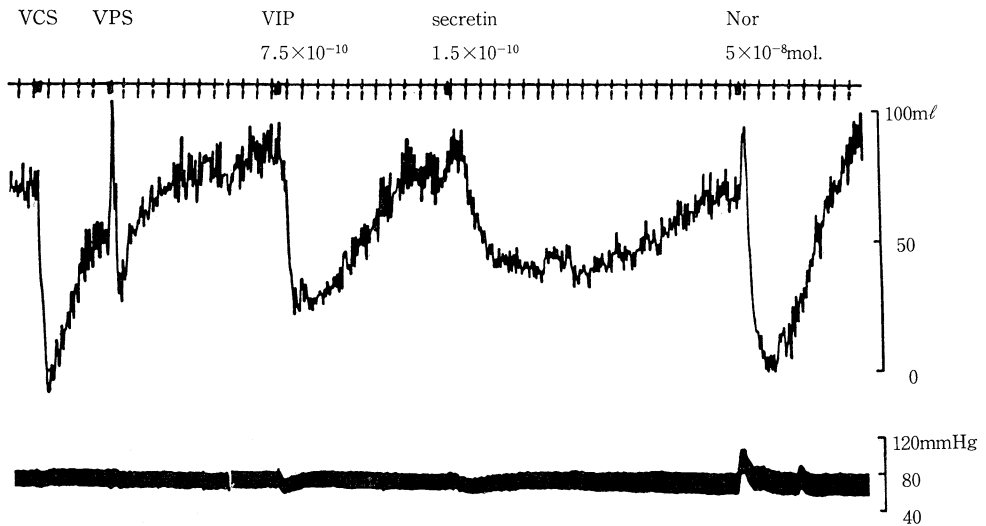


図 2. イヌ胃に対する VIP, セクレチン及びノルアドレナリン胃動脈注射と迷走神経刺激 (VCS, VPS) 効果の比較
C₁-C₂ 間で脊髄切断。アトロピン無処理。時標：1分

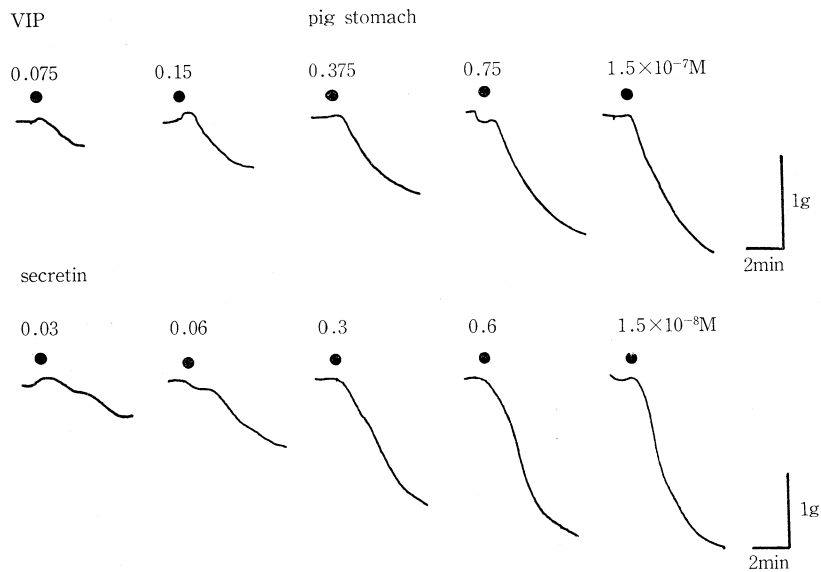


図 3. ブタ胃条片の VIP とセクレチンによる濃度依存性弛緩

し、タキフラキシがみられたときにも、VCS と VIP の効果は共に抑制された。

以上の結果で注目されたことは、セクレチングループのうち VIP のみが調べたすべての胃及び直腸標本に、低濃度で、直接作用によって弛緩を起したことである。それ故、今後消化管における VIP と非ア性抑制神経との関連性についてはより詳細に追求すべきだと考える。

文 献

- 1) Nakazato, Y. and Ohga, A.: Intramedullary pathways of the vago-vagal reflexes with special reference to those evoked by stimulation of the abdominal vagus. Japan. J. Physiol. **21**: 175-188, 1971.
- 2) Ohga, A., Nakazato, Y. and Saito, K.: Considerations of the efferent nervous mechanism of the vago-vagal reflex relaxa-

- tion of the stomach in the dog. *Jap. J. Pharmac.* **20**: 116-130, 1970.
- 3) 大賀 皓：消化管運動抑制の神経機構。平滑筋の生理および薬理。板東丈夫，高木敬次郎，江橋節郎編集。南江堂，115-137, 1974.
 - 4) Ohga, A. and Taneike, T.: Dissimilarity between the responses to adenosine triphosphate or its related compounds and nonadrenergic inhibitory nerve stimulation in the longitudinal smooth muscle of pig stomach. *Br. J. Pharmac.* **60**: 221-231, 1977.
 - 5) Ishizuka, T., Ohga, A., Saito, K. and Takahashi, H.: Relationship between excitation of vagal inhibitory neurons and nucleoside release: Estimation by paper chromatography. *Jap. J. Pharmac.* **28**: 661-670, 1978.

2. ヒト胃平滑筋細胞の性質と神経支配

九州大学医学部 薬理学教室 原 裕介，栗山 照

九州大学第一外科で，胃癌および胃潰瘍患者から摘出したヒト胃平滑筋（約 120 例）を用いて平滑筋と神経支配について研究した。

平滑筋膜電位は輪走筋と継走筋ではほぼ同様な値を示し，胃底部，体部および幽門部に有意の差はなかった。モルモットやウサギの胃平滑筋膜電位とも著明な差はなかった。しかし輪走筋噴門部で *slow potential change (slow wave)* が記録出来るが，この電気現象はモルモットやウサギでは観察出来なかった。長さ常数は体部輪走筋で 1.3 mm，継走筋で 1.2 mm という値を，電気緊張電位の大きさと刺激電極間距離との相関から得られた。この現象は細胞間の機能的連絡が存在することを示している。

ヒト胃平滑筋細胞では，他の温血動物でも観察出来るような *slow wave* とそれに伴う *spike* 放電が記録出来るが，*spike* は必ずしも発生しない。*slow wave* の振幅は平均 26 mV，発生頻度は 2.9/sec であった。この振幅と頻度は部位により多少変化する。*slow wave* の発生に関して，温度変化，膜電位変化およびイオン環境の変化によって，少なくとも 2 つ以上の要素に分類出来る。この現象は富田忠雄教授らの言うモルモットの *slow wave* の分類とはほぼ一致するものであるが，第 1 要素と第 2 要素はイオン感受性に差があり，Na⁺ 感受性要素と Ca²⁺ 感受性要素は *slow wave* の発生に異なる成分として関与していると考えられる。ヒト胃に field 刺激 (0.1-0.5 msec) を行なうと，収縮と電気現象

に変化を与える。継走筋と輪走筋でも共に収縮と弛緩を発生し，前者は *atropine* で，後者と前者は *tetrodotoxin* で消失した。収縮は発生に先立ち興奮伝達電位 (*e. j. p.*) が発生し，弛緩は抑制性伝達電位 (*i. j. p.*) の発生による。*e. j. p.* は数 mV で，*i. j. p.* よりも閾値は低い。そこで field 刺激の強度を強めると，*e. j. p.* の発生が *i. j. p.* によって *masked* されるようになる。この電気現象と収縮の変化は断走筋と輪走筋でも観察出来るので，両筋層共に *cholinergic fiber* と *nonadrenergic inhibitory fiber* によって支配されていることを示しており，モルモット胃とヒト胃とは同様な神経支配を示すが，モルモット腸で断走筋で抑制神経が分布していないという結果と異なり，ウサギ小腸には存在することとは一致する。

ヒト胃の末梢神経の機能は消化管ホルモンによって変調する。たとえば *gastrin* は平滑筋に対して脱分極と *slow wave* の *plateau* 相を形成する。前者は主として Na⁺，そして後者は Ca²⁺ 透過性の増加によって発生するが，脱分極は *atropine* の前投与によって部分的に抑制されるが *plateau* 相には直接影響しないし，*acetylcholine* 投与によって *plateau* 相を形成しないので，*gastrin* は筋直接作用（興奮作用）と *cholinergic fiber* を興奮させ *acetylcholine* の放出を促進させると考えられる。*secretin* は *gastrin* の作用を抑制し，膜の脱分極も抑制するので，結果的には *cholinergic fiber* の作用を抑制すると考えられる。

3. 胃空腹期収縮の自律神経・体液性調節

群馬大学医学部 第一外科学教室 竹内 真人, 伊藤 漸

はじめに

われわれは, force transducer を用い, 意識下のイヌの消化管運動を記録し, その長期にわたる連続的变化を観察してきた. その結果, 消化管の収縮運動は, 食後期と空腹期の全く異なる運動に2大別され, 特に空腹期には, 特有の収縮運動パターンを呈することを報告してきた. さらに, われわれは, この空腹期収縮が, 外因性 motilin によって再現され, また, 空腹期収縮発現と血中の motilin level の上昇が一致することから, 空腹期収縮が motilin によって調節されると結論してきた. 本研究では, この空腹期収縮が神経支配の有無によってどのように修飾されるかを検討した.

方 法

雑種成犬を pentobarbital sodium の全身麻酔で開腹し, 胃体部大彎側に Heidenhain pouch を作製したのち, 脾臓を摘出, さらに脾動静脈の一部を1cmにわたり可及的に剝離し, この pouch の神経遮断を行った. このような pouch は, 一般に Bickel pouch とよばれている. force transducer を

Bickel pouch, 胃体部, 幽門前庭部に縫着し, 導線は, 一括して側腹壁から体外に出して固定した. これら3ヶ所の収縮運動は, 増巾器を介してペン書きレコーダーに連続して記録した. 十二指腸内の pH を記録する場合は, 別のイヌの十二指腸内に pH メーター電極を慢性留置して, 導線を側腹より出した. 十二指腸内 pH もペン書きレコーダーに連続して記録した. 用いた薬剤は, 合成 motilin 及び thiopeneal sodium, atropine sulfate であり, これらは, vena cava に慢性留置した silastic tube を介して行った. 実験中イヌは, 1月1回定刻に乾燥重量で, 体重 kg 当り 20g の dog food を与え, 水は自由に飲めるよう与えた. 血中 motilin は, radioimmunoassay により測定した.

結 果

pouch 及び主胃の収縮運動を観察すると, 空腹期に一定の間隔で空腹期収縮が出現した. 即ち, pouch の収縮運動は, その収縮波形に若干の相違は, あるものの, 主胃の収縮と同期した. 主胃, pouch 共, 空腹期収縮は, 食後 14-16 時間たって観察された. 空腹期, 主胃と pouch は, 定期的に

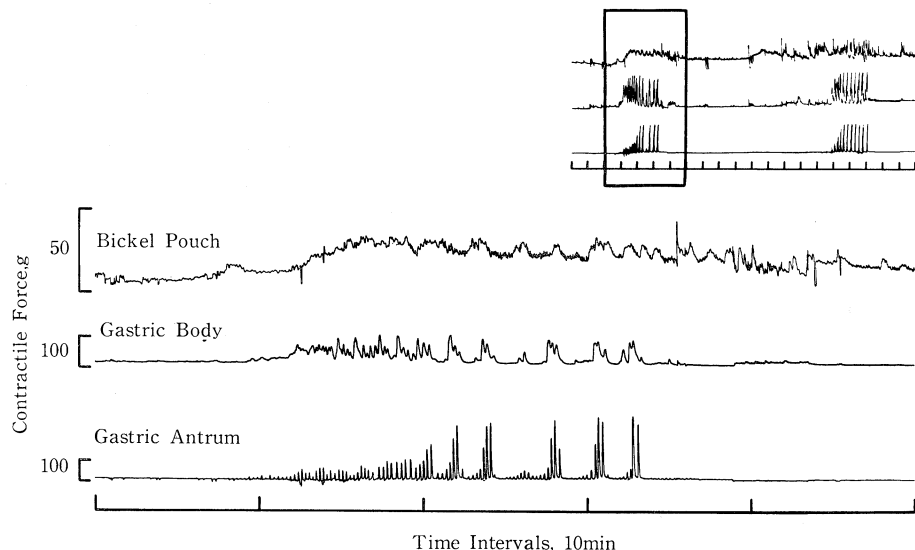


図 1. Bickel pouch, 胃体部, 胃前庭部に出現している空腹期収縮

一連の収縮運動をくり返したが、pouchの収縮運動は、主胃が完全な静止期にある時にも、弱い収縮運動を示した。主胃に空腹期収縮が出現すると、pouchの収縮運動も亢進したが、一般に、主

胃の収縮運動が、24.7~30.8分持続したが、pouchでは、26.8~33.3分と平均3.75~8.16分長く持続した(図1)。

主胃及びpouchの空腹期収縮は、摂食と同時に

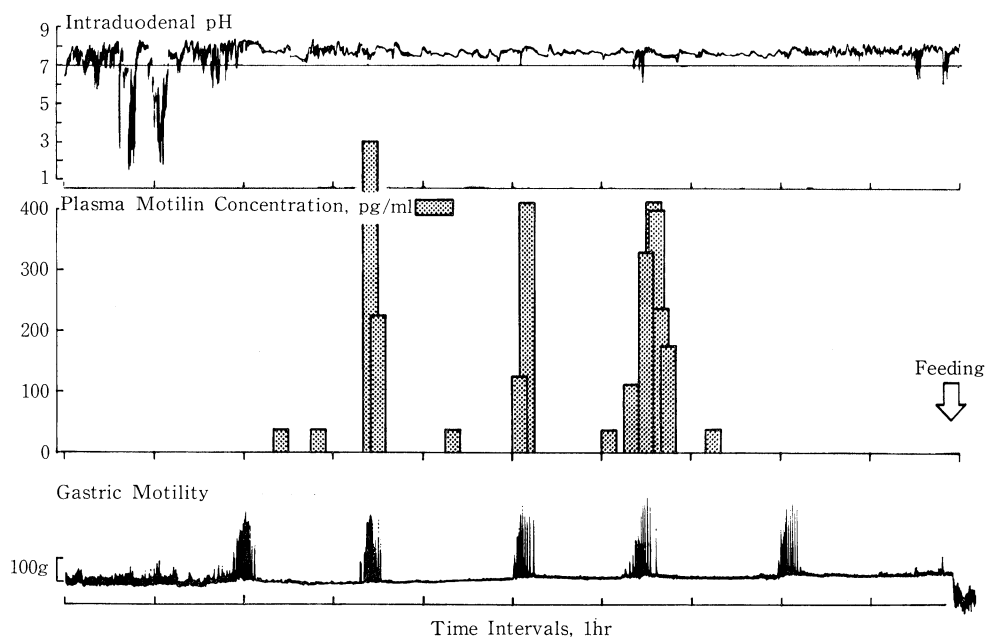


図2. 十二指腸内 pH と血中 motilin level, 胃運動の関係を示す

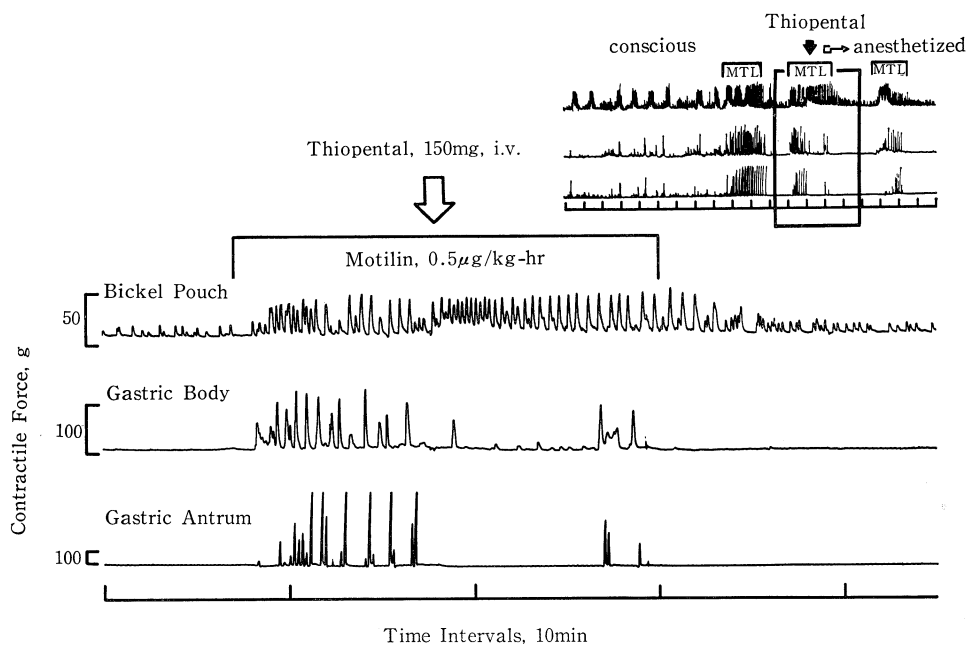


図3. motilin $0.5\mu\text{g/kg-hr}$ 投与中, thiopental sodium を投与して, その効果をみたもの
主胃の運動は、停止するが、Bickel pouch の運動は抑制されない。

停止し、食後期の連続した収縮運動へと移行した。

空腹期 その収縮運動が終了して10分経ったところで motilin を $0.5 \mu\text{g/kg-hr}$ の割合で静脈内に投与したところ、主胃及び pouch にほぼ同時に、自然の空腹期収縮に酷似した収縮運動が出現した。この motilin の作用は、食後期に投与したのでは、全く認められなかった。胃の空腹期収縮の発現と血中 motilin の関係を調べてみると図2の如くである。空腹期で、十二指腸内の pH が7以上の時、即ち、胃で酸分泌がおこらない時には、血中 motilin の上昇に伴い、胃に空腹期収縮が発現する。しかし、十二指腸内が酸性になる場合、血中 motilin が高くなっても、典型的な空腹期収縮は、胃に出現しない。

つぎに、thiopental sodium を投与し、イヌに全身麻酔をかけて収縮運動を観察した。即ち、空腹期収縮が出現している時期に、thiopental sodium を投与すると、主胃の空腹期収縮は、直ちに停止したが、Bickel pouch の収縮は、抑制されなかった。この現象は、motilin 投与によってひきおこされた収縮運動の場合でも同様に観察された。即ち、図3に示す如く、motilin $0.5 \mu\text{g/kg-hr}$ を投与してひき起こされた収縮運動の途中で thiopental sodium を投与すると、主胃の運動は停止するが、pouch の運動は、抑制されず持続した。

つぎに、Bickel pouch 及び主胃に空腹期収縮が

出現しはじめたことを確認した上で、atropine を投与すると、pouch 及び主胃の空腹期収縮は、停止した。

考 察

以上の事実は、胃の空腹期収縮の発現には、motilin が重要な役割を演じていることを示しており、例え、胃への神経連絡を断っても空腹期収縮が主胃と同期しておこることは、空腹期収縮の体液性調節を物語るものである。しかし、pouch の収縮運動が主胃より長く持続したり、thiopental sodium によって全身麻酔をほどこすと、主胃と pouch の収縮運動に大きな差の生ずることは、やはり自律神経系の関与が存在することを示唆している。

以上の諸点をまとめると、

1. 胃には、空腹期に空腹期収縮（又は、interdigestive migrating contractions, IMC）と呼ばれる特異的な収縮運動が存在する。

2. この収縮運動の発現は、体液性に調節されている証拠が多いが、その第1にあげるべきものは、motilin である。

3. motilin の作用は、acetylcholine-dependent intrinsic plexus を mediate して発現する。

4. 胃における空腹期収縮の発現には、中枢神経の正常な機能が重要であるが、睡眠には、無関係である。

4. 迷切胃筋電図の経時的変化について

東京大学医学部 第三外科学教室 近藤 芳夫、横路 洋

胃迷切術によってもたらされる胃の運動異常は

1. 幽門前庭部の蠕動運動の異常
2. 幽門括約筋の機能異常
3. 胃体部、胃底部の内圧調節機構（受入れ弛緩）の異常

の3つに大別される。このうち1.および2.の解析には胃筋電図が最も有力な手段と考えられ、多数の実験的研究が報告されているが、それらは迷切術後の比較的早期に限られ、長期成績に言及したものは殆んどみられない。

著者らは犬で種々な迷切術を行い、その直後から18ヶ月に及ぶ経時的な変化を追求し、興味ある所見を得ているので総括して報告したい。

方 法

雑種成犬計60頭を対照群、および次の各群に分けて、ネンブタール麻酔下に手術を行った。

幹迷切(TV)群：左開胸、横隔膜直上で左右迷走神経幹を数cmに亘り切除、さらに食道筋層を全層に亘り切離・吻合した。

選近迷切 (SPV) 群：開腹，胃小彎側，および腹部食道全周から入る前後迷走神経胃分枝を胃に近接して血管と共に結紮・切離し，胃幽門洞に入る前後の Latarget 神経は温存した。

全除神経 (DN) 群：開腹，横隔膜直下で左右迷走神経幹を 2cm 切除，食道全周に亘り筋層に及ぶ切離を加えて幹迷切を行った。さらに腹腔動脈，上腸間膜動脈根部を露出し，大・小内臓神経，腹腔神経節，上腸間膜動脈神経節を約 2cm の巾に切除して胃，上部小腸の外來神経支配を廃絶した。

これらの手術を行った後，胃体中央部から十二指腸起始部にかけ 6 個の針電極を長軸にそってほぼ等間隔に植え，導線は皮下を通して肩胛間部のスキンプタンに接続した。

記録は無麻酔，覚醒状態で，不関電極を後肢皮下に置き，三栄測器製 1217 増巾器を介し，時定数 1.0 秒，4 channel 同時記録を行った。

成績ならびに考察

SPV 後早期の胃筋電図には基本的電気律動 (BER) 周期の短縮 (12.6 ± 0.9 秒 \rightarrow 11.3 ± 0.7 秒)，および出現の不規則性がみられるが，1 週間後にはほぼ回復し，以後著しい変化はみられない。胃幽門洞部の神経支配が温存されているためと思われる。

TV 後早期の胃筋電図の変化を要約すると

1. BER の不規則性
2. Interdigestive myoelectric complex 出現の減少，および不規則性

3. インスリン誘発低血糖による幽門前庭部の運動亢進の消失
の 3 点になることは既に報告した。

BER の周期は 11.4 ± 1.8 秒と少々短縮し，且つ分散が大きくなるが，さらに時々極めて不規則な BER が相としてあらわれ，また initial potential のみが 4~5 秒毎に 5~10 回繰返されることがある。このような不規則性は術後日数を経過するに従って軽減するが，術後 18 ヶ月を経過しても存在し，BER 周期の軽度の不規則性と waxing and waning を伴わない散発的な second potential の亢進が特徴として認められる (図 1)。胃内容の規則的な十二指腸への排出が障害されていることを示す所見である。

Interdigestive myoelectric complex は TV 後 12~18 ヶ月経過してもその出現が極めて不規則で，ある時は全く記録されず，またある時は間隔，および持続時間が不規則ながら記録されて日差が著しい。図 2 にその 1 例を示す。

TV 後の胃筋電図の最も著しい変化はインスリン投与後の反応にみられる。すなわち 0.5U/kg インスリン静注により，対照および SPV では血糖値の低下が明らかな静注後 20 分頃から second potential の著しい亢進がみとめられ，その初めの部分に spike が重畳して，著しい運動亢進の状態が数十分に亘って持続する。TV 群では血糖の低下にもかかわらず second potential の亢進は認められず，対照，SPV と明らかな相異を示す，迷走神経を介する中枢性の胃運動刺激効果の消失によるもので，迷切の永続性を示す所見と考えら

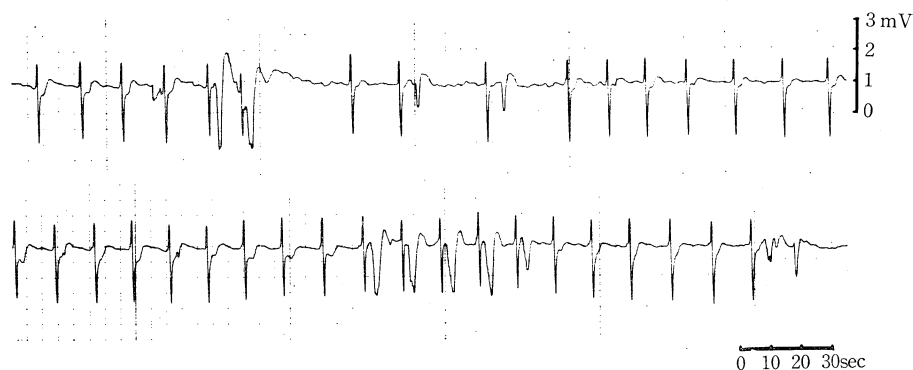


図 1. 幹迷切後 18 ヶ月の胃筋電図

上段では不規則な BER と散発的な second potential の亢進がみられる。下段では単調に反復する BER に second potential 亢進の時期が相としてあらわれ，正常に近い pattern を示す。

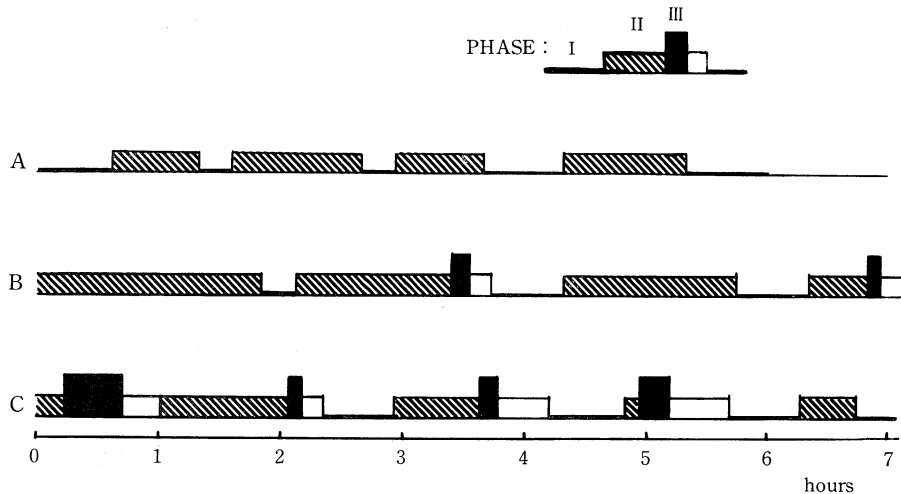


図 2. 幹迷切後 18 ケ月の interdigestive myoelectric complex.
Phase I~IV の区別は BER の initial potential についてあらわれる亢進した second potential と spike potential 重量の出現頻度により、文献 4) に準じた。A, B, C は同一犬で夫々異った日の記録を示す。

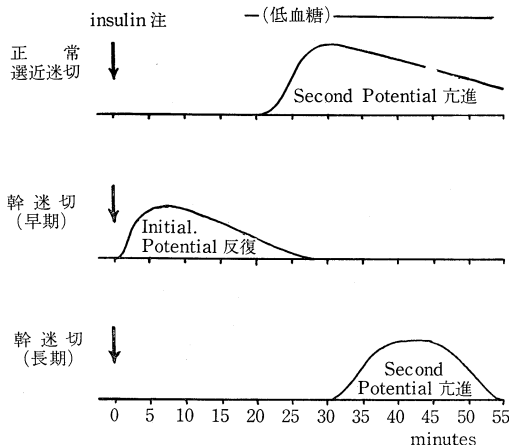


図 3. インスリン静注による反応の差を示す模式図

れる。

さらに TV 群で術後早期にインスリン投与直後から前述した initial potential の反復出現をみることがあり、十二指腸筋電図にも spike 波が頻発して運動亢進が観察される。迷切による相対的な交感神経緊張状態にある胃・十二指腸に対するインスリンの直接作用によるものであろう。

さらに興味のある所見として迷切後長期経過例でインスリン静注後 30~60 分経過してから second potential の亢進が出現して、20 分から最長 100 分継続することがある。偶発的な interdigestive myoelectric complex の可能性も否定で

きないが、TV 後のそれには余りにも明瞭で、且つ持続時間も長い。以上に述べたインスリン静注後の変化を要約して図 3 に示す。

DN 群については現在、長期生存例を得て検討中であるが、その胃筋電図は TV 群と似て単調な BER の反復に混って数分毎に突発的な BER の不規則性、second potential の亢進が 1~2 分持続する pattern を繰返すことが多く、initial potential の反復出現は認められない。さらにインスリン静注後の変化について検討をつづけている。

文 献

- 1) Kelly, K.A. Code, C.F. (1969). Effect of transthoracic vagotomy on canine gastric electrical activity. *Gastroenterology* **57**: 51-58.
- 2) Nelsen, T.S. et al. (1967). Alterations in muscular and electrical activity of the stomach following vagotomy. *Arch. Surg.* **94**: 821-835.
- 3) 横路 洋, 近藤芳夫, 田中大平 (1976). 各種迷切術と胃筋電図. 日平滑筋誌, **12**: 15-24.
- 4) Marlett, J.A. and Code, C.F. (1971). The interdigestive gastrointestinal electric complex. *Fed. Proc.* **30**: 609.
- 5) Marik, F. and Code, C.F. (1975). Control of the interdigestive myoelectric activity in dogs by the vagus nerves and pentagastrin. *Gastroenterology* **69**: 387-395.

5. 迷走神経切離術と胃運動

東京慈恵会医科大学 第二外科学教室 田中 直樹, 清水 保雄

迷走神経切離術（以下迷切と略す）を行なうと、胃の緊張低下を主とする運動機能の低下を来すという漠然とした概念が外科を支配していたことは否定できない。そこで 1943 年の幹迷切の頃はもとより、選迷切 (1957)、選近迷切 (1964) と手技は進歩したものの、いまだに幽門成形術（以下幽成と略す）の可否が論ぜられ、必ずしも縮得のいかないまま付加しているといった状態が続いている。

私共は以前 (1963) にイヌについて行なった幹迷切の実験において、筋電図上逆蠕動放電の頻発をみたものの、正蠕動放電の数は、増加したものと減少した例とが半々であったことを知った頃から、迷切の効果を緊張低下などという簡単な割り方で論ずるわけにはいかないと考えて来た。以来、種々の実験を行なってみたが、一つの集約された結論を引出すまでには至っていない。

1. 筋電図

1) イヌの胃に電極を植込み、正常状態に養いながら筋電図を記録した。対照群では規則正しい正蠕動放電と、これに 6.9% の逆蠕動放電 (tachy-gastria) の混入を認めた。選迷切群では逆蠕動放電の出現率が高く (29.4%) 正蠕動放電も不規則になることがみられた。選近迷切群は対照群に近い所見を呈した。なお、正蠕動放電の発生頻度は上記 3 群で差を認めなかった。また、日内変動を調べると、正常犬は夜間に放電頻度が高く、選迷切犬は逆に低くなる傾向がみられた。

種々の試験食との関係を見ると、冷牛乳では胃体部で発生する正蠕動放電が食後一度減少し、対照犬では 45 分位でもとにもどるが、両迷切犬ではこれを通りこして 110% 位に増加する状態が 3 時間まで続いた。胃体部のこの状態を denervation super sensitivity と考えてみた。温牛乳にすると 3 者とも 110% に達し、3 時間ではもとにもどらない。温牛乳程度が放電頻度に最大の効果をもつということになろう。固形食（魚肉と米飯）になると、3 者とも 3 時間までは減少したまゝの状態

が続く。別に前庭部下部に達する正蠕動放電数をとると、これも対照犬と両迷切犬の差がなくなっていることに気がついた（牛乳では差があった）。即ち、刺激が強くなると、denervation の影響より胃の自働能の方が表面に出るという印象が得られた。

ところで選迷切に幽成を加えてみると、食後の放電変化のパターンは対照から全く離れてしまった。幽成を無差別に付加すべきでないと考えるゆえんである。

2) 臨床例について吸引電極を嚥下させ、選迷切前と術後 2, 3 週の筋電図を記録した。術前平均 3.3/分の正蠕動放電頻度が、術後には 2.8/分に低下した。幽門狭小例には幽成を付加しているのであるが、術後の放電頻度に、付加しない例との差はなかった。いずれの場合も胃運動機能は何等かの修正をうけ、結果は症状と合わせて不満足ではないということになろう。

2. 迷走神経刺激実験

迷走神経の各枝の胃運動に関与する具合を調べるために、イヌについて 1~4 mSec, 10 c/s, 10 V 程度の矩形波の 5 秒間通電により、胃各枝を刺激し収縮の起こるのをみた。刺激効果の大きいのは幽門洞枝主幹で、次いで crow foot 第 1 枝、第 2 枝という順であった。この刺激効果は atropine を前投与するとみられないし、reserpine で前処置すると一層強く現われることから、choline 作働性であり adrenaline 系で拮抗されているようにみえた。また通電により抑制効果が現われることもあったし、これが部位的に分離したこともある。なお、幽門洞枝の刺激により胃体部に同時に収縮の起こることもみられた。即ち、迷走神経は亢進性作用ばかりではないし、胃各枝の指配領域は必ずしもその高さに限るものでもないという結果であり、この辺に選近迷切の複雑性が潜んでいるといえるが、幽門洞枝の温存は意味あることと思われた。

3. 機械曲線

1) ストレンゲージと筋電図用電極を植えた慢性犬について機械曲線と筋電図を対比すると、正蠕動放電に second potential および T 波が続く時に収縮を認めた。逆蠕動放電 (tachy gastria) には一般には収縮を伴わず、迷切後には振幅の小さい収縮を伴うことがあった。牛肉を投与すると不規則な小収縮からなる digestive pattern (D. P.) が数時間続き、次第に中位の収縮を混ざる intermediate pattern (M. P.) を経て、大収縮群 activity front (A. F.) に到達した。その後は静止期と A. F. が 2 時間位で繰返えず interdigestive pattern (I. P.) を呈した。なお血中 motilin の定量を行なったところ、A. F. の時期に一致して濃度が上昇し 200 pg/ml を越えることを認めた。

横隔膜上部で幹迷切を行なうと、術後早期には D. P. の収縮高が低く、waxing and waning は不明瞭となった。そして非定型的な M. P. へ移行したが、A. F. に到ることはなかった。また motilin 濃度も 100 pg/ml を越えることはなかった。幹迷切犬に胃瘻を作り、適時、胃を洗滌して空にしても約 30 時間の観察中に A. F. は現われなかった (図 1)。

2) 小指頭大の水バルーンを前庭部に挿入でき

るよう J 型のカニューレを備えた慢性犬を作成した。牛肉と水からなる試験食を投与して収縮運動を迷切後約 2 週間記録したが、この時も迷切後早期には収縮高が著しく低下し、ほぼ同じ振幅の収縮が整然と並ぶ単調なパターンを描いた。しかし日がたつにつれ波高とパターンは回復の傾向を示した。

3) 胃瘻犬にストレンゲージをつけ、時々胃瘻を開放して内容を採用してみた。対照では最初の A. F. 終了時にはほぼ残渣が消失し、2 回目の A. F. 後にはさらに完全なものとなった。幹迷切後には D. P. から非定型的な M. P. に移行するにつれ残渣は徐々に減少したが、粗大な肉片が長時間胃内に残存していた。

4) 胃瘻のない犬にバリウム食 (200ml) を与えてレントゲンで確認したところ、対照では最初の A. F. (食後 6 時間) 後に内容が胃から消失しているが (図 2)、幹迷切犬では 16 時間たっても淡くバリウムが胃内に残っていた (図 3)。

A. F. は Code ら (1975) のいうごとく、まさに house keeper と解釈され、幹迷切後にはこれを欠くために残渣が長時間胃内に貯留するものと思われる。そして幹迷切後に胃内を洗滌しても A. F. が出現しなかったことから、A. F. の欠如は食物の残留というよりむしろ直接、迷切との関連に求

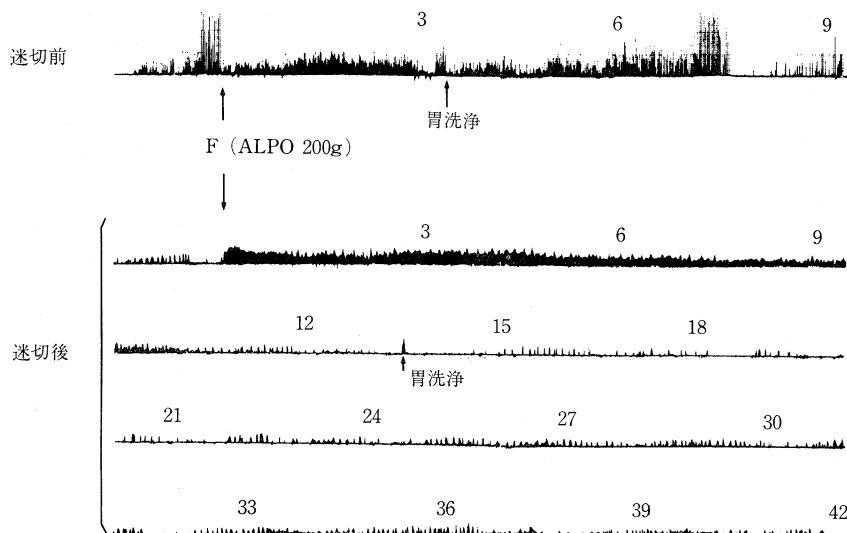


図 1. 迷切前と迷切後における食後のヒズミ曲線におよぼす胃洗滌の影響——術前には胃洗滌により大収縮群 (A. F.) の発生が早くなる傾向にあるが、術後は大収縮群が現れない (数字は試験食後の時間を示す)。

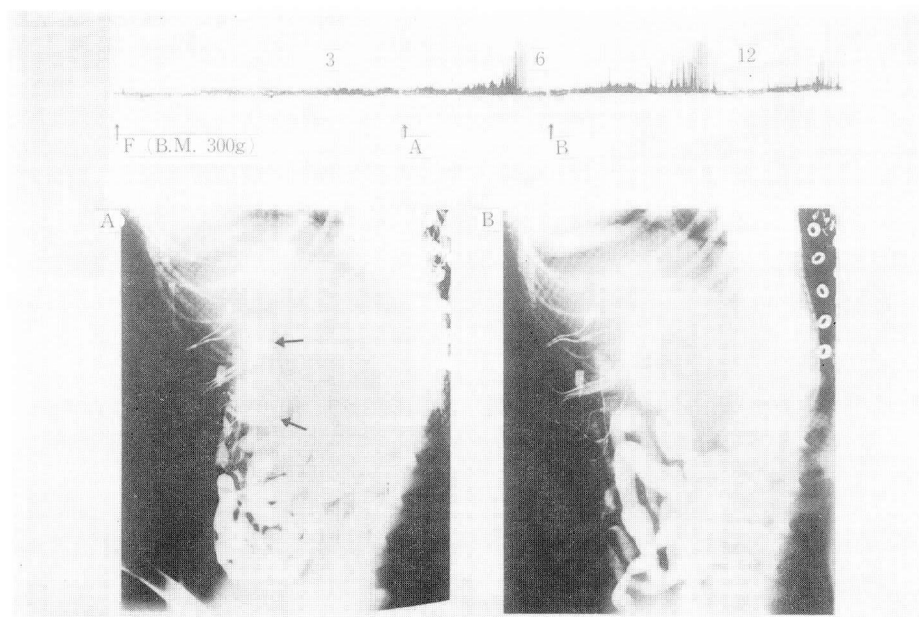


図 2. 正常犬における大収縮群 (A.F.) と胃内容排出との関係——ヒズミ曲線の A 点と B 点でそれぞれレントゲン写真をとリバリウム食の排出をみているが、B では胃部 (電極のある部分) にバリウムが残っていない (数字は試験食後の時間を示す).

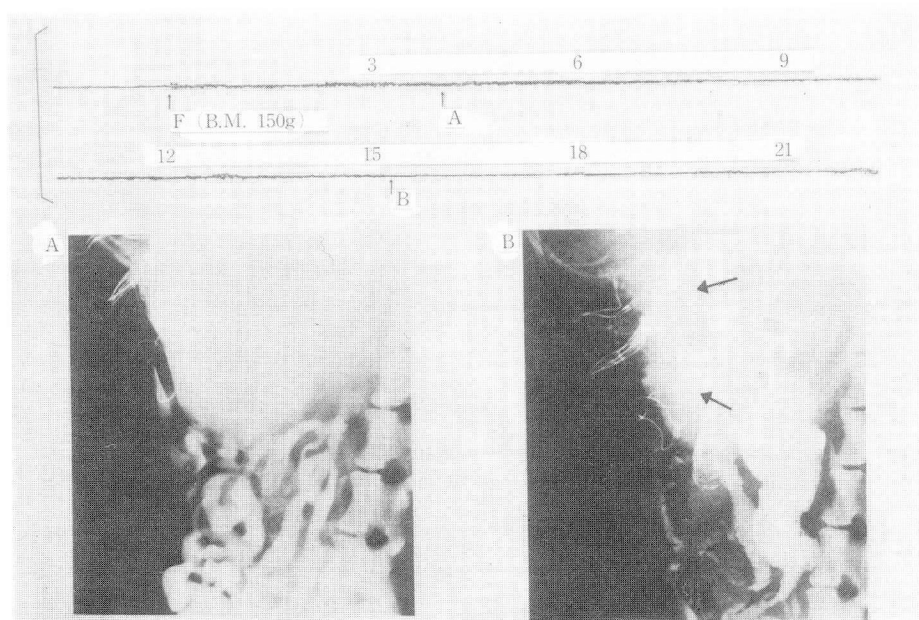


図 3. 幹迷切犬におけるヒズミ曲線と胃内容排出との関係——B 点即ち 16 時間後においても胃部 (電極のある所) に淡くバリウム食が写っている。大収縮群 (A.F.) は全くみられない。

めるべきであろう。いずれにしても迷切による A.F. の欠落は、従来とは異なる観点をわれわれに与えてくれた。

文 献

- 1) Code, C.F. and Marlett, J.A. (1975). The interdigestive myoelectric complex of the

stomach and small bowel of dogs. *J. Physiol.* **246**: 289-309.

- 2) 清水保雄 (1975). 迷走神経切断術後の胃運動異

常に関する実験的研究. 日平滑筋誌, **11**: 57-77.

- 3) 田中直樹・柳沢清史 (1963). 胃筋電図とその臨床応用. 医用電子と生体工学, **1**: 309-317.

特 別 発 言

田 北 周 平

胃運動と神経支配の関係について2,3の思いついた点を述べる. 運動現象には,「緊張の上昇に伴う蠕動の増強」という形式すなわち大運動あるいは **propulsive movement** の現象が主要観察対象でなくてはならない. その中でとくに緊張の変動は最も神経の影響が大きいものと想像される. かつて本学会で発表したことがあるが, 臨床的に幹迷切や選迷切を行なったあとでは著しい胃の停滞が起こり大運動は全く消失するが, 小律動または蠕動律動はほぼ残存するという事実を注目すべきである. この緊張変動を対象として, 昭和8年に胃切除後胃壁の条片を **Magnus** 法で観察したところ, 胃内圧曲線に見られる基線の動揺や収縮波形の乱れとの間に全く一致する緊張性の緩慢な曲線を観察できた. この現象を活動電位の面から追究されることを期待していたが, 栗山・原のコンビで着々と解明されつつあり, **slow potential** の発生機序やイオン環境の実体など着々とはあくされつつあることを知り, 行くてに光明がさしてきた感がある. また迷切の問題や **interdigestive C.** の問

題, ホルモンの問題など活発に討議され, 今後の発展が期待されることは楽しい.

胃腸運動でぜひお話し申したいことは, ヒトの胎生期の神経支配についてである. 昭和29年ごろ私は胎生6週ごろにはじまる消化管の発生を超生実験と顕微鏡的な観察により追究した. 初めは **Auerbach** 神経叢を発見し得なかった段階において胃壁腸壁上に蠕動性収縮輪を発見し, しかも **bidirectional propagation** を示すことを証明した. それで収縮は筋原性だと簡単に考えていたが, 電顕でみたところ, すでにそのような極初期でも胃腸壁内に **primitive** な **axon** や **dense body** や **synaptic vesicle** などが存在することを知った. しかし決して胎生後期のような立派な神経要素ではない. そして胎生後期になると蠕動はほぼ正蠕動ばかりとなる. 従って極初期の運動は未熟な神経要素なるがために異常伝播を示していることを知った. この事実から私は大切な神経支配について教えられた.

第22回 日本平滑筋学会総会講演抄録

会 長 札幌医科大学教授 宮 崎 英 策

昭和55年6月11, 12日 札幌市・教育文化会館

一 般 講 演

イヌを用いた 3-lumen tube による食道内圧測定を試み

三重大学医学部 第二外科学教室

天 野 信 一, 本 泉 誠, 藤 岡 正 樹

西 城 英 郎, 松 本 好 市, 鈴 木 宏 志

下部食道昇圧帯の内圧上における非対称性が報告され^{1,2)}, われわれが現在臨床で一方向のみで測定している下部食道昇圧帯圧高および長さの解釈には注意が必要となった。そこで, 下部食道昇圧帯の非対称性はあるのか, またあるとすればそれが何によるのかを知る目的で, 下部食道昇圧帯の圧高と長さを横断面3方向にて同時に測定し, また食道裂孔保存および食道裂孔破壊時におけるガストリン, アトロピン負荷の影響および迷走神経切断の影響をも検討した。

対象と方法

体重 8~12kg の雑種成犬を用い, ケタラール点滴静注麻酔下に Sherwood 製小児食道内圧測定用 3-lumen tube (Fr. 10) を用い, 下部食道昇圧帯横断面3方向の圧高と長さを, 生食注入量 33.3 ml/hr, 引抜速度 3 cm/min の stationary pull-through 法にて測定し, アトロピン, ガストリンの負荷は硫酸アトロピン 0.5 mg/kg/hr, テトラガストリン 4.0 μ g/kg/hr の点滴静注にて行い, 食道裂孔破壊は下部食道を食道横隔膜靱帯より外すことにより行い, 迷走神経切断は両側の頸部迷走神経を切断することにより行った。

測定に際しては胃内視鏡の方向設定に従い, 小彎・右腹側を 12°, 背側を 4°, 左腹側を 8° とし, 圧測定 tube の用手的操作を確実かつ容易とするため胃体部前壁大彎側に胃瘻を造設し測定を行っ

た。

結 果 (表 1)

1. 食道裂孔保存群 3-lumen tube には tube 自体の軽度の曲がりと各 lumen の大きさに僅かな違いがあるので, tube 自体の特性による影響を検討するため tube を 120° ずつ回転させ測定すると, 図 1 に示すように, いずれの場合においても下部食道昇圧帯の圧高, 長さは 4° 方向で低く, 短く, 12°, 8° 方向で高く, 長い傾向を示し, 下部食道昇圧帯圧高の 4° と 8° 方向の間に有意の差を認め, 下部食道昇圧帯の横断面3方向には非対称性を認めた。この非対称性はアトロピン, ガストリンの負荷においても失われず, アトロピン負荷では下部食道昇圧帯の圧高, 長さは対照群各方向との間に有意の差を認めなかったが, ガストリン負荷では3方向ともに有意に増加し, 3方向による差も 4° と 8°, 12° 方向の間で有意の差を示した。

2. 食道裂孔破壊群 引抜き内圧曲線において, 食道裂孔保存群との違いは下部食道括約筋 (LES) に一致した昇圧帯と 8°, 12° 方向で食道裂孔筋束に一致した second high pressure zone (HPZ₂) を認めた。LES 圧高には3方向による差は認められず, その値は食道裂孔保存・対照群の 8° 方向の値に一致し, LES 長さは3方向ともに有意に短くなるが方向による差は認められず LES 自体には非対称性はなく, これはアトロピン, ガ

表 1. イヌ下部食道昇圧帯圧高および長さ 食道裂孔保存および食道裂孔破壊におけるガストリン、アトロピンの影響および迷走神経切断の影響

n	食 道 裂 孔 保 存 群			食 道 裂 孔 破 壊 群			迷 走 神 經 切 断 群 3
	対照群 1) 8	ガストリン 負 荷 群 2) 6	アトロピン 負 荷 群 3) 4	対照群 4) 9	ガストリン 負 荷 群 4	アトロピン 負 荷 群 3	
下部食道昇圧帯圧高 LES pressure : (cmH ₂ O)							
12°	23.8±10.4	43.7±14.7*1)	26.3±3.5	34.2±7.8*1)	44.7±15.2	40.0±7.2*3)	27.3±7.6*4)
4°	15.8±10.9	32.4±6.3*1)	14.8±5.5	28.9±3.9*1)	42.9±12.3*2) 4)	39.3±3.0*3) 4)	13.0±3.6*4)
8°	28.2±11.7	45.2±13.6*1)	24.0±1.8	29.1±8.9	37.4±13.3	38.7±12.1	23.3±8.1
下部食道昇圧帯長さ LES length : (cm)							
12°	2.8±0.8	3.5±0.5*1)	2.2±0.7	1.7±0.6*1)	2.3±0.6*4)	1.6±0.4	2.1±0.1
4°	2.2±1.0	3.0±0.7*1)	2.2±0.4	1.6±0.6*1)	2.3±0.8*4)	1.6±0.4	2.0±0.3
8°	2.6±0.6	3.2±0.8*1)	2.1±0.8	1.2±0.2*1)	1.8±0.3*4)	1.3±0.3	1.7±0.2*1)

*1) 食道裂孔保存・対照群との間に有意差 (P<0.05) あり

*2) 食道裂孔保存・ガストリン負荷群との間に有意差 (P<0.05) あり

*3) 食道裂孔保存・アトロピン負荷時との間に有意差 (P<0.05) あり

*4) 食道裂孔破壊・対照群との間に有意差 (P<0.05) あり

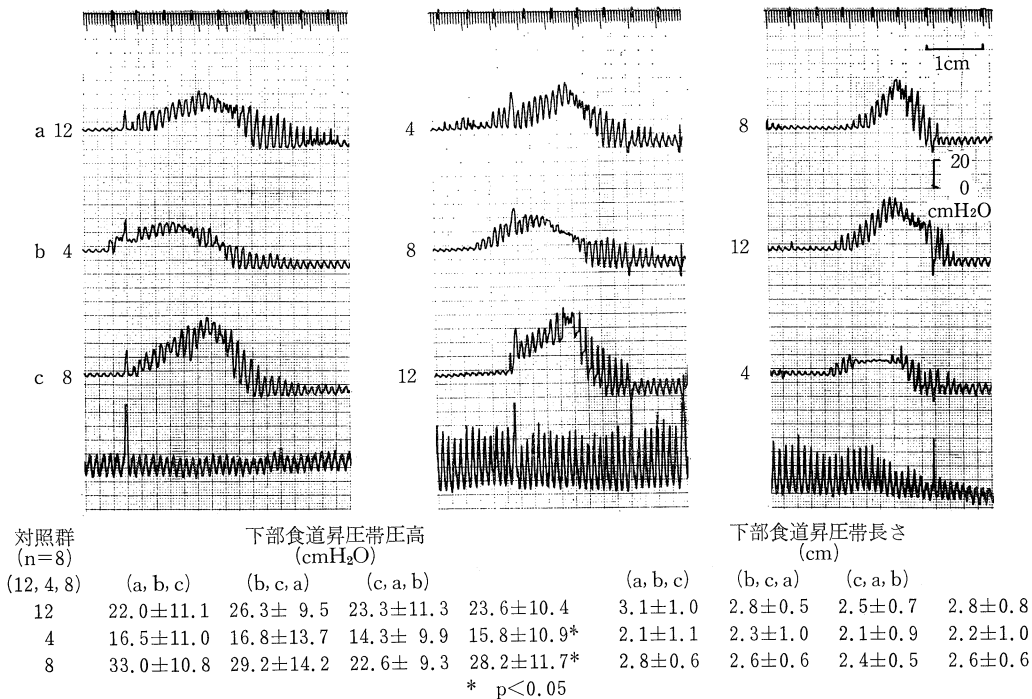


図 1. イヌ下部食道昇圧帯の引抜き内圧曲線とイヌ下部食道昇圧帯圧高および長さ

ストリンの負荷においても変らなかった。

3. 迷走神経切断群 食道裂孔保存・対照群との間に、下部食道昇圧帯圧高は有意の差を認め

ず、下部食道昇圧帯長さは3方向ともに短くなる傾向を示し、achalasia様変化は認められなかった。

考察と結論

Sherwood 製小児食道内圧測定用 3-lumen tube を用いたイヌ下部食道昇圧帯横断面の内圧的検討より、イヌ下部食道昇圧帯には非対称性を認め、ガストリン負荷により増強されたが、食道裂孔の破壊によりこの非対称性は消失し、ガストリン、アトロピンの負荷を行っても非対称性は生じず、また左右腹側方向に外された裂孔筋束に一致した第2昇圧帯を認めることより、イヌ下部食道昇圧帯の非対称性は食道壁自体により生じるものではなく、食道裂孔の構造によることをイヌ食道裂孔の解剖を併せて提示することにより結論した。

また、イヌ下部食道括約筋の緊張は予想外に高く、急性実験では食道裂孔破壊に伴う迷走神経切断による achalasia 様変化は認められないことを示した。

文 献

- 1) Kaye, M.D. *et al.* (1971): Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal human subjects. *Gastroenterology* **61**: 213-223.
- 2) Winans, C.S. (1977): Manometric asymmetry of the lower-esophageal high-pressure zone. *Digestive Diseases* **22**: 348-354.
- 3) Snape, W.J. and Cohen, S. (1976): Hormonal control of esophageal function. *Arch. Intern. Med.* **136**: 538-542.
- 4) Goyal, R.K. and Rattan, S. (1978): Neurohumoral, humoral, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* **74**: 598-619.
- 5) Woodard, D.A.K. (1969). In Williams, J.A. and Cox, A.G. (editors) *After vagotomy*. p. 38-48, Butterworths, London.

Lower Esophageal Sphincter (LES) 構成因子に関する実験的検討

兵庫医科大学 第一外科学教室

朱 明 義, 岡 本 英 三, 桑 田 圭 司
飛 田 忠 之, 豊 坂 昭 弘, 大 橋 秀 一
鈴 木 栄太郎, 田 中 信 孝, 岡 空 達 夫

われわれは昨年の本学会で正常人の LES は引抜き内圧曲線上、その pressure profile が食道内腔に於ける内圧誘導管の受圧面方向により異なると報告した¹⁾。そこで今回、雑種成犬を用いて、LES の内圧測定上の非対称性を含め、LES 構成因子に関して実験的に検討した。

対象および方法

体重 11-18 kg の雑種成犬 25 頭を用い、ケタラール麻酔、気管内挿管下にて、まず無処置状態で原則として rapid pull through 法により、0° (anterior), 4° (right posterolateral), 8° (left posterolateral) 三方向同時引抜き内圧測定を施行した。ついで食道裂孔全周切除犬、下部食道筋層切除犬、下部食道粘膜剥去犬をそれぞれ作成し、同様に三方向同時引抜き内圧測定を施行した。さらに無処置犬及び各モデル犬それぞれについて三方

向 LES 静止内圧曲線に於いて tetragastrin 1 γ /kg, i. v. one shot 負荷による LES 圧の変化を経時的に観察した。なお、内圧誘導管としては、先端より 5 cm に 120° 間隔で 3 個の測孔を有している Sherwood 社製 tube を用い、0.369 ml/min, infusion open tip 法にて、内圧測定を施行した。

成 績

無処置犬の引抜き内圧曲線を図 1-A に示す。左が station pull through 法、右が rapid pull through 法である。この例では下部食道昇圧帯 (以下 HPZ) は 0° と 8° で圧、長さともほぼ同等であるが、4° では長さは長く、圧は低い。他の対象犬でも無処置状態では三方向でそれぞれ多様な HPZ の profile を認めたが、三方向での圧の平均値 (0° 25.1 cmH₂O, 4° 24.1 cmH₂O, 8° 22.7 cmH₂O) 及び長さの平均値 (0° 24.9 mm, 4° 24.5 mm, 8° 20.0 mm)

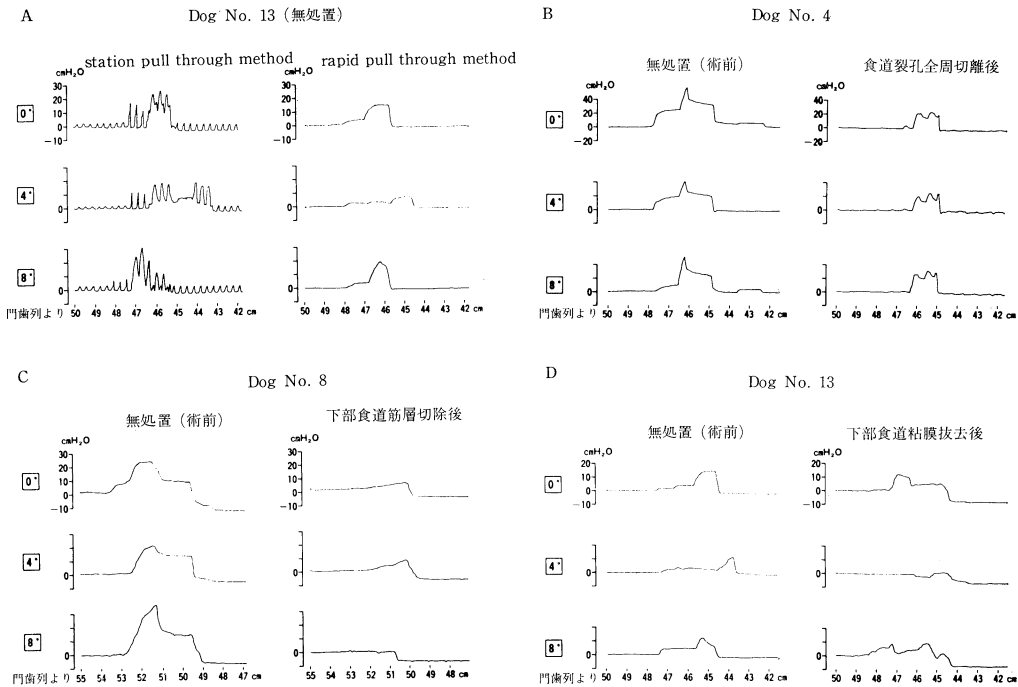


図 1. Lower Esophageal Sphincter の内圧曲線 (詳細は本文参照)

では方向による有意な差は認めなかった。

図 1-B, C, D は、それぞれ、食道裂孔全周切離前後、下部食道筋層切除前後、下部食道粘膜剥去前後の引抜き内圧曲線である。いずれも左が術前、右が術後である。

食道裂孔切離により HPZ の profile の多様性は消失するが、圧は保たれており (図 1-B)、食道筋層切除で HPZ はほぼ消失する (図 1-C)。しかし、食道粘膜剥去では、HPZ の profile は術前に比し、各方向で若干異なるが、方向による profile の多様性は認められ、圧、長さとも保たれている (図 1-D)。

つぎに、tetragastrin 負荷前後の静止 LES 圧変化を図 2 に示す。無処置犬では tetragastrin 負荷前 LES 圧は各方向で 15-30 cmH₂O であったのが、負荷後約 30 秒で三方向とも急速な上昇を認め、1-2 分で 80 cmH₂O 前後の peak に達し、4-5 分で前値に復する。無処置状態では、他の対象犬もほぼ同様の反応が見られた (図 2-A)。食道裂孔切離犬でも、tetragastrin 負荷後約 30 秒で三方向とも圧上昇が見られ、1-2 分で peak に達し、4-5 分で前値に復する。即ち、無処置犬とはほぼ同等の反応

を示した (図 2-B)。ところが食道筋層切除犬では tetragastrin 負荷によって、圧変化はほとんど認められない (図 2-C)。また、食道粘膜剥去犬では、tetragastrin 負荷後約 20 秒で圧上昇を認め、1 分前後で 70-75 cmH₂O の peak が見られ、負荷後 2 分で前値に復する。無処置犬に比し、やや反応は早い、圧上昇に関してはほぼ同等と考えられた (図 2-D)。

ま と め

雑種成犬を用いた実験で LES 構成因子と LES の pressure profile 及び tetragastrin 負荷による LES 圧変化について検討を試みた。

LES の pressure profile について、無処置犬では三方向で異なった profile を認めたが、対象犬により profile の多様性は異なった。裂孔切離犬では LES の圧は保たれるが profile の多様性が消失する傾向があり、筋層切除犬では、LES に於ける高圧帯はほとんど消失した。また、粘膜剥去犬では、術前とはほぼ同等の pressure profile を得た。

tetragastrin 負荷による静止 LES 圧の変化は、筋層切除犬のみ、負荷による反応を認めず、裂孔

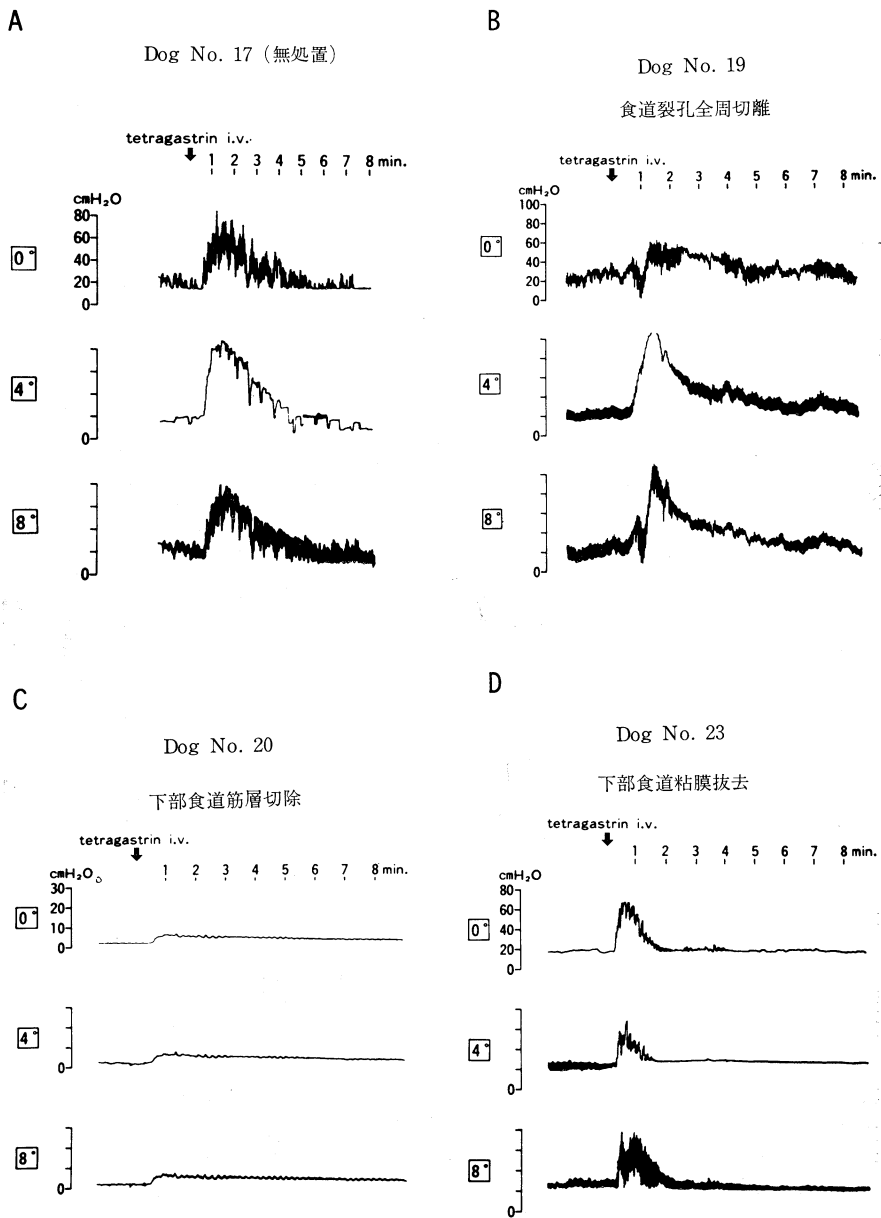


図 2. Gastrin 負荷前後の静止 LES の内圧変化

切離犬及び粘膜剥去犬では、無処置犬とほぼ同等の反応を認めた。

於ける LES の非対称性に関する検討. 日平滑筋誌, 15: 106-109.

文 献

- 1) 朱 明義, 岡本英夫他 (1979). 食道内圧測定に

内圧検査からみた小児下部食道昇圧帯の非対称性について

— 3 lumen tube による検討 —

名古屋大学医学部 第一外科学教室および愛知県コロニー中央病院小児外科

長 屋 昌 宏, 伊 藤 喬 広, 杉 藤 徹 志
新 実 紀 二, 山 田 昂, 石 黒 士 雄
古 川 博 通, 奥 川 恭 一朗, 鈴 木 裕
堀 沢 稔, 津 田 峰 行, 安 藤 久 実
渡 辺 芳 夫, 弥 政 洋 太郎

下部食道昇圧帯（以下 HPZ と略す）を内圧検査から検討するために、種々な測定法が報告されている。その中で、測定孔の方向に関してはあまり注目されていない¹⁾。しかし、もし、HPZ が対称型でなかったとしたら、測定孔の方向によって測定値は異なり、大きな問題が生じうる。今回私共は、特別注文した 3-lumen tube により、3 方向の圧測定を同時に行い若干の知見をえたので報告する。

I. 対象と方法

生後 5 カ月から 4 才までの噴門機能に異常をみとめない小児 12 例を対象とした。測定チューブは、塩化ビニールで特注したもので、先端から 2.5 cm の部位で同一平面上に 3 個の側孔（直径 2 mm）を有する 3-lumen tube である。3 本のチューブには、別個の constant infusion system を装着させ、30 ml/hr のスピードで水を送りつつ、1

分間 3 cm の速度で引き抜きつつ描写した。HPZ の tone と length を測定項目とし、波形の分析を行った。

II. 測定 実 例

3 才女子。右外そけいヘルニア（図 1）。図 1 に 2 回の引き抜き結果を示した。HPZ の tone に関しては、tube 3 が最も大きく、length は、tube 2 が最も長く描出され、3 方向による HPZ の形態は著るしく異なっていた。

他の 11 例においても 3 方向による HPZ の形態に変化をみとめたので、それらについて分析した。

III. 波形の分析

1. 方向による HPZ の立ち上がり点の差

図 2 のように、3 本の波形のうち、最も早く立ち上ったものを 0 秒とし、他の 2 本の立ち上がり点

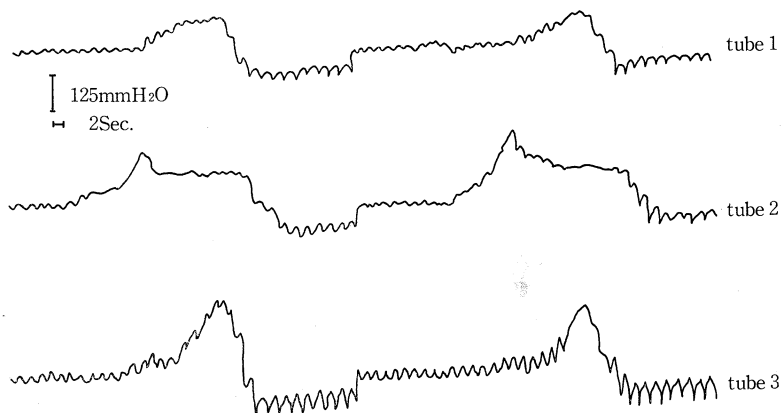


図 1. 3 方向同時測定法による 1 例
症例 11, 女, 3 才, RIH

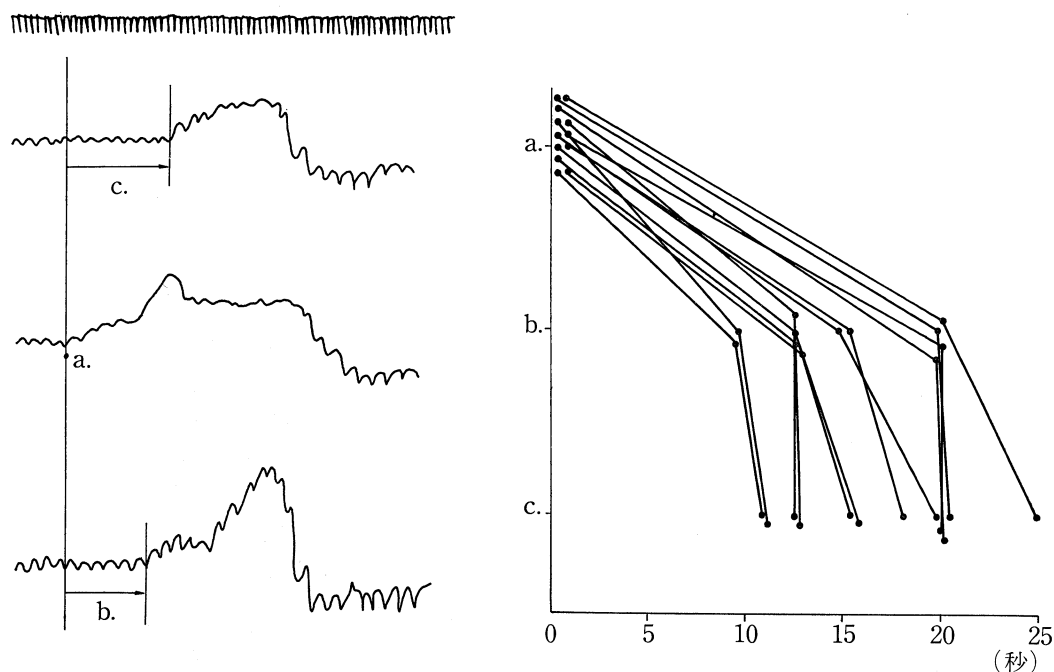


図 2. 方向による胃内から昇圧帯への移行部の位置のずれ

までの差を時間差で分析した。その結果が図の右である。図は、ある1方向だけ、他の方向よりかなり早く立ち上る傾向を示し、10秒から20秒（長さで0.5~1.0cm）の差があることを示している。

2. 方向によるHPZの終了点の差

同様の検討を、HPZから食道波に移行する点に関して行った。HPZの終了点に関しては、3方向で大きなずれはなかった。

3. 方向によるHPZの最高圧点の差

方向によって、HPZの最高圧点、すなわち筋力が最も強い位置がどの程度ずれているかを分析した。その結果は、1方向のみ早く最高圧点に達するものがあり、他の2方向においてはほとんど同時に最高圧点に達することが多かった。

4. 方向によるHPZの最高圧の差

方向によって最高圧にどの程度の差があるかを分析した。最高圧差が50mmH₂O以下であったものは4例にすぎず、他の8例は、60mmH₂O以上の圧差を有し、中には、150mmH₂O以上に及んだ例もみられた。

5. 方向によるHPZの長さの差

方向によるHPZの長さの差に関しては、1方向

のみ著しく長い方向があり、他の方向より5.5mmから14.5mmの差を有していた。

IV. 考察と結語

以上の検討から、小児の下部食道昇圧帯は、同一平面上で対称型ではなく、かなり変形した力関係のうえで存在していることが明らかとなった。即ち、HPZの長さが大きく異なっていることは、HPZの形態が、とくに胃側において腸軸に対して直角をなしていないことを示すものである²⁾。さらに、HPZの最高圧を示す位置と、大きさが異なっていることは、HPZを構成している筋力の最強点が、方向によってまちまちであることを物語っている³⁾。従って、多くの施設で行われていると思われる、側孔を有する1本のtubeでの圧測定では、側孔の方向を一定にしたうえでの検討でなくては正確とはいえず、さらに多くの資料を集計する場合にも、バラツキを生む原因となりかねないと考えられる。今後、側孔による測定法を用いる場合には、方向による圧差をどのように処理していくかを考慮することが重要であり、大きな問題点を含んでいるといえる⁴⁾。

文 献

- 1) 宮川 清, 他, 食道内圧に関する諸問題. 日平滑筋誌, **15**: 91, 1979.
- 2) Kaye, M.D., *et al.* (1979). Manometric configuration of the lower esophageal sphincter in normal human subjects. *Gastroenterology* **61**: 213.
- 3) Liebermann-Maffert, D. *et al.* (1979). Muscular equivalent of the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* **76**: 31.
- 4) 長屋昌宏, 他, 内圧検査からみた小児下部食道昇圧帯の非対称性について——3-lumen tube による測定結果と検討——. 日小外会誌, 投稿中.

下部食道噴門部の電気生理学的研究 (第8報)
Open-tip 法と半導体 (カテ先トランスジューサ)
による食道静止圧の比較検討

日本大学医学部 第三外科学教室

須 田 清 美, 田 中 隆, 武 谷 克 重
安 広 矩 明, 虎 溪 邦 孝, 山 中 克 憲
佐 藤 博 信, 河 口 忠 彦, 安 楽 励
村 山 公, 高 野 靖 悟, 坂 部 孝

機能性食道疾患の診断法として食道内圧測定法が広く行なわれるようになってきた. しかし測定器具・測定方法については各施設でまちまちであり, 従って測定された食道内圧曲線の計測値についても大きなばらつきがあり, 各研究施設間で同一レベルでの比較検討が出来ない現状である. 昨年の本学会ではシンポジウムとして「食道内圧に関する諸問題」がとりあげられ, その測定器具・測定方法についての問題点が浮き堀りにされた. すなわち, 内圧誘導管の材質・形状 2) 測定系の物理学的特性 3) 測定法の種類 4) 静止圧曲線での基線の取り方と計測法などであるが, どれ1つを取り上げても測定値に影響されるわけである. 今回はこれらの問題点について検討するとともに, その後検討した静止圧曲線での下部食道括約筋圧 (LESP) の基線の取り方による計測値の検討, 最近開発された半導体による所謂カテ先トランスジューサ (Millay-Micro-Tip) による測定結果について Open-Tip 法との比較検討を行なったので報告する.

1. LESP の基線の取り方と波型の解析

食道内圧曲線での基線の取り方とくに LESP 値の測定についての基線の決定は, 当然その測定値

にも影響してくるわけである. 従来は, 胃内呼吸終圧を○点としており, 胸部食道内圧も呼吸終圧をプロットして計測してきたわけで, また LESP の圧及び巾についての値をもって噴門機能の状態を表現していたが, 図1のごとく基線の取り方 (呼吸終圧・吸気終圧またはその中間点) によって当然その値も異なり, 呼吸終圧と吸気終圧では, 最高 13 cmH₂O の差がある例もある. 圧は呼吸終圧で計測すると最も高く, 巾は中間点が最も長い結果を得たが, 症例により必ずしもこのような結果とは限らない. 正常および食道バリックス・アカラシアの症例の計測値は, 正常例では, 呼吸終圧が最も高い. しかし食道バリックス・アカラシアでは, いずれの計測値にもほとんど変化が認められない.

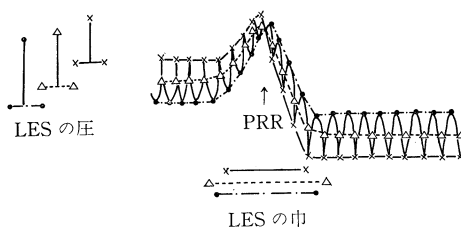


図 1. LESP の計測法基線のとりかたによる相異
× : 吸気終圧 △ : 中間点
● : 呼吸終圧 PRR : 呼吸相変換点

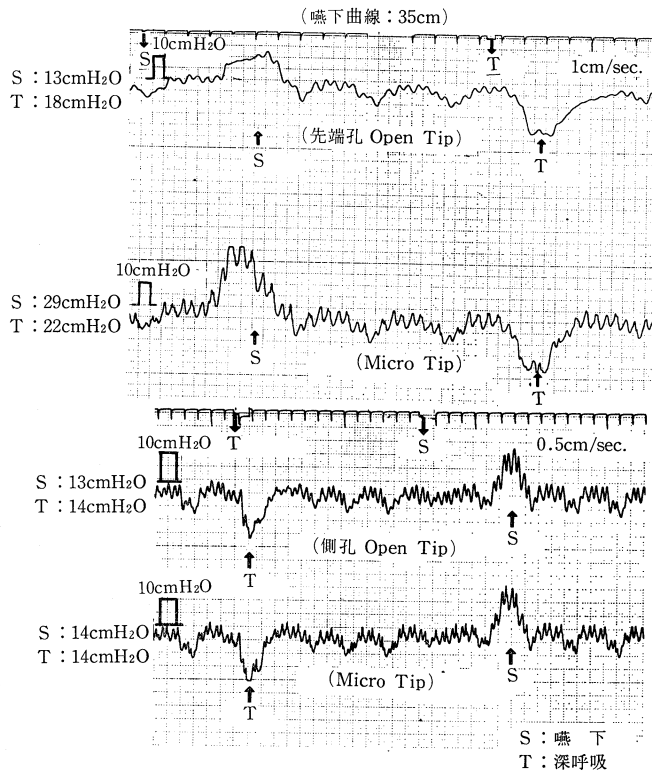


図 2. 先端孔・側孔 Open-Tip と Micro-Tip の比較

2. 嚥下曲線の測定について

図 2 は、先端孔 Open-Tip 側孔 Open-Tip および Micro-Tip 法を利用した嚥下曲線で 3 者ともキャリブレーション 1 cm が 10 cmH₂O となるようにしたもので、先端孔 Open-Tip と Micro Tip では、波高の上で著明な差が認められる。S は嚥下波である。嚥下圧については、13 cm、29 cm と Micro-Tip で約 2 倍の値が得られた。しかし、側孔 Open-Tip と Micro-Tip では、嚥下波・嚥下圧ともほとんど差が認められない。

3. カテ先トランスジューサでの食道内圧測定法と曲線の解析

Open-Tip 法では、測定方法に物理的要因が非常に影響してくる欠点がある。しかし、カテ先トランスジューサではその影響が少なくなるわけで、とくに LESF では画かれた曲線の再現性がよく、棘殺の底点・頂点もほぼ一定していた。

以上われわれがおこなってきた Micro-Tip は、LESF において画かれた曲線の再現がよく、側孔 Open-Tip と類似の曲線が画かれ、静止圧曲線・嚥下曲線の測定に最も適した方法と考え、今後の食道内圧測定法の標準化にも役立つ方法と思う。

文 献

- 1) 松下恒義 (1966). 電気内圧曲線による食道疾患の研究. 日大医誌 25: 5.
- 2) 野呂昌己 (1978). 食道内圧および pH 測定による胃手術後における下部食道噴門機能に関する臨床的研究. 日大医誌 37: 5.
- 3) 田中隆ら (1973). 食道内圧および pH 曲線の臨床的意義. 外科 35: 487.
- 4) 田中隆ら (1979). 食道内圧に関する諸問題. 日平滑筋誌. 14: 91.
- 5) 安広矩明 (1979). 食道内圧の測定法, 評価に関する諸問題 とくに内視鏡併用による食道内圧測定法について. 日平滑筋誌 15: 109.

下部食道接合部機能の筋電図学的研究 (第2報)

千葉大学医学部 第二外科学教室

紅 谷 明, 平 島 毅, 原 輝 彦
 竹 内 英 世, 白 戸 寿 男, 桜 庭 庸 悦
 大 宮 安紀彦, 佐 藤 博

我々は第19回本学会総会で報告したごとく、下部食道接合部に鉤状双極針電極を植え込んだ慢性犬を作成し、接合部機能の筋電図学的検討を行なった。そして嚥下時に Spike が出現する群 (以下 Spike 群) と、嚥下時に Burst が出現する群 (以下 Burst 群) とがあり、Spike 群では静止時も Spike が、Burst 群では静止時にも Burst が出現する事を確認した。さらに Spike 群では静止時 Spike の振巾および頻度は接合部および口側 1cm の部位が大であった。ちなみにこの部位は犬の下部昇圧帯に一致し、静止時 Spike は、下部昇圧帯形成に何らかの関連があるように思われた。今回はさらに検討を重さね、Burst 群の静止時 Burst 様変化についても検討を行なった。

実験方法

雑種成犬 14 頭を用い、ネンブタール 25 mg/kg 静注で麻酔し、気管内挿管補助呼吸のもとに右開胸し、鉤状双極針電極を食道胃接合部、接合部より 1 cm 口側、2 cm 口側、横隔膜の 4 点に刺入固

定した。筋電図測定は術後 2 日目以降に無麻酔下に行ない、時定数は 0.003 秒、Hi-cut filter は off とした。

実験成績

表1のごとく14頭の犬について筋電図測定を行なった。No. 5, 6, 7 は嚥下時に Spike が認められる Spike 群であり、静止時にも Spike が認められた。また、No. 8, 9, 11, 12, 13, 14 は嚥下時に Burst が認められる Burst 群であり、静止時にも Burst が観察された。これら Burst 群の嚥下時における接合部の筋電図変化をみると、半数は出現せず、半数は出現しても小振巾の Burst であった。なお、Burst 群の静止時筋電図変化をみると、心拍動に一致した Spike と呼吸運動に一致した Burst が観察されたが、それ以外にも基線が太く巾のある事が観察された (1 cm: 500 μ V, 1 cm/秒)、増巾度、記録速度を増してゆくと基線の巾は波の集合体である事が判明した。さらに 20 cm/秒の高速にてこれらの波を記録し、人為的に挿入した

表 1 嚥下時及び静止時の筋電図変化

部位 犬	嚥 下 時				静 止 時			
	(2 cm 口側	1 cm 口側	接合部	横隔膜)	(2 cm 口側	1 cm 口側	接合部	横隔膜)
No. 3	()	(B	B	S)
4	()	(S	S	B S)
5	(S	S	S)	(S	S	S S)
6	(S	S	S)	(S	S	S S)
7	(S	S	S)	(S	S	S S)
8	(B	B	B S)	(—	B	B S)
9	(B	B	B —)	(B	B	B B)
10	(B, S	B, S	B, S —)	(B	B	S B)
11	(B	B	— —)	(B	B	B B)
12	(B	B	— —)	(B	B	B B)
13	(B	B	— —)	(B	B	B B)
14	(B	B	B —)	(B	B	B B)

B: Burst 出現 S: Spike 出現

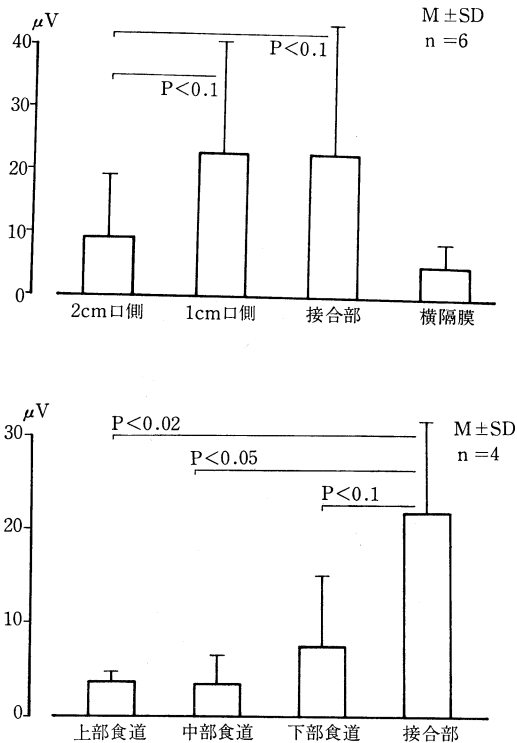


図 1. 部位別より見た静止時 Burst の振巾
図 1-a は上図, 図 1-b は下図

50 Hz ハムと比較すると、波長も波形も異なっており、この波の集合体はハムではない事を確認した。そこで、これら静止時の Burst の振巾を部位別に比較してみた (図 1-a)。測定は Burst 群 6 頭について行ない、各犬については呼吸、心拍動の時期をさけ、10 回以上の測定結果の平均値を採用した。図のごとく接合部および 1 cm 口側の振巾が大きいに思われたが有意の差は出なかった。これは接合部を中心とした下部食道における比較であるが、上部、中部食道との比較も行なう為に、新たに雑種成犬 4 頭を用いて同じ方法で上部食道、中部食道、下部食道、接合部の 4 点の静止時 Burst の振巾を比較してみた (図 1-b)。この

比較では図の如く接合部の振巾が最も大きく、特に上部および中部食道に比較し有意の差をもって大であった。ただし、上部食道は奇静脈分岐部より 1 cm 口側、中部は奇静脈分岐部と接合部の間を 2 分し口側部分の中点、下部は接合部より 2 cm 口側とした。なお、これら 4 頭にテトラガストリン 4 γ /kg を負荷したところ、2 頭にテトラガストリン投与後約 9 秒で接合部において Spike の出現、Burst の振巾増大が認められた。しかし、上部、中部、下部食道ではさほど著しい変化は観察されなかった。

ま と め

雑種成犬を用いて下部食道接合部の筋電図測定を行なったが、静止時の電位変化は接合部および口側 1 cm の部位が大であった。また、上部食道、中部食道、下部食道、接合部の 4 点で静止時 Burst の振巾を比較すると、接合部の振巾が大であった。ちなみにこの部位は引き抜き法による食道静止内圧曲線によれば犬の下部昇圧帯に一致し、静止時電位変化は下部昇圧帯形成に何らかの関連があるように思われた。さらに、下部昇圧帯の圧を上昇させる作用をもつといわれるテトラガストリンを負荷すると、接合部に Spike の出現、Burst 振巾の増大が観察された。

文 献

- 1) 佐藤 博他 (1967). 植込み電極法食道筋電図. 日平滑筋誌 3: 45-53.
- 2) 平島 毅他 (1970). 特発性食道拡張症の食道筋電図. 日本気管食道学会会報 21: 161-165.
- 3) 佐藤 博他 (1972). 食道の筋電図. 日平滑筋誌 8: 1~15.
- 4) 黄 江庭他 (1974). 食道運動に関する電気生理学的研究. 日平滑筋誌 10: 23-31.
- 5) 紅谷 明他 (1977). 下道食道接合部機能の筋電図学的研究. 日平滑筋誌 13: 239-240.

夜間のヒト食道内 pH と食道運動

——特に酸排出について——

群馬大学医学部 第一内科学教室

関口 利和, 杉山 雅, 西岡 利夫

草野 元康, 秋山 隆司

大和田 恒夫, 小林 節雄

逆流性食道炎の発生 mechanism を解明するために, control study として健康正常人の夜間における食道胃運動と食道内 pH の動態を12時間観察し, acid reflux, acid clearance の発現状況を詳細に検討したので報告する。

対象と方法

対象は無症状の健康正常人で年齢は21才から24才までの男性10名。方法は open tip 法で食道胃内圧を, 微小ガラス電極で食道 pH を測定した。約6時間絶食の後, LESP を長時間測定可能な Dent sleeve sensor 装着の7 channel の poly-vinyl catheter sensor と微小ガラス電極を対象の鼻孔より挿入し, 電極は LES より5cm 口側に, sleeve sensor は LES に位置するよう X 線下で誘導固定した。体位は睡眠可能な背臥位をとらせ, 夕食前2時間とその後翌朝まで計約12時間測定した。測定部位は咽頭, 食道上, 中, 下部, LES 胃上, 下部の7カ所で, LES, 胃上, 下部の3カ所のみ infused とし, その他は non-infused とした。infusion rate は0.6 ml/分としたが pressure rise rate は150 mmHg 以上であった。infusion system は8 channel の pneumo-hydraulic capillary infusion pump を使用し, transducer に P23ID (Statham) を, amplifier と recorder には RM-6000 (日本光電) を用いた。

成績

LESP を経時的に観察すると, Fig. 1 のように食前 20-30 mmHg を示していたが, 食後は 20 mmHg 以下に下降しその後漸次昇圧し空腹時には高値を示していた。LESP は胃相の運動によく相関し, digestive state には低く (21.3 ± 3.5 SE mmHg), phase I から phase II, phase III に移行するに従って上昇し, phase IIIb で最高値 (49.4

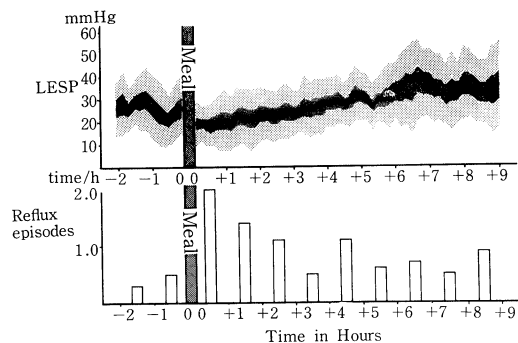


Fig. 1 Graph showing lower esophageal sphincter pressure (LESP) and number of reflux episodes in ten volunteer subjects, each studied for twelve hours at night. The upper graph showing LESP scored as mean ten minute values. The black dots and line are mean values, the light shadow area is ± 1 SD and the heavy one is \pm SE. The lower graph showing episodes of reflux plotted as number per hour.

± 5.6 SE mmHg) を示した。夜間の acid reflux episodes は10人で96回記録されたが, 発現頻度に個人差がみられ最低は0回から最高26回に分布していた。reflux と LESP との関連を経時的に分析すると食後の1時間は LESP も低く, 一人平均2回の reflux が発現し最多頻度を示した後, LESP が上昇するに従い reflux の頻度は減少した。しかし, LESP の高い空腹期でも reflux は発現していた。さらに胃相運動との関連で分析すると, digestive state では reflux episodes の53%, phase I では30%, phase II では10%, phase III でも7%が発現していた。よって, LESP 以外の reflux 発現因子を検討したところ, 約70%は食道運動に付随していることが判明した。すなわち, 一次蠕動波に伴い発現する reflux は43.8%, 嚥下運動に伴い発現するもの16.1%, 同期性収縮

Table 1 Frequency of different types of esophageal-body motor activity at various esophageal pH

Esophageal pH	Normal primary peristalsis	Failed primary peristalsis	Secondary peristalsis	Spontaneous nonperistaltic contraction
>4.0	21±5	5±2	1±1	4±1
3.0-4.0	13±5	4±1	7±1	24±2
2.0-3.0	61±25	20±0	19±16	25±5
1.0-2.0	183±75		83±68	83±68

Values are Mean±SE events per hour

に伴うもの 7.3% であった。その他、自然に LES が弛緩することによる reflux は 20.8% であり、分類不能およびその他に起因するもの 11.5% であった。

reflux による食道内 pH をみると、 $2 > \text{pH}$ を示した時間は一人平均 42 秒であり、 $4 > \text{pH}$ を示した時間は一人平均 29 分であったが、食道運動によって低下していた pH は再上昇した。reflux 後 30 秒以内に限る最初に出現する運動は一次蠕動波が 65% に、次いで同期性収縮が 22% に出現した。 $\text{pH} < 4$ での検討では一次蠕動波が圧倒的に多く出現し、71% に達していた。

各食道内 pH における食道運動は Table 1 に示すごとく、 $\text{pH} > 4$ では時間当りの一次蠕動波の頻度は 21 ± 5 SE 回と最多で次いで同期性収縮が 4 ± 1 SE 回、不完全一次蠕動波 5 ± 2 SE 回、二次蠕動波 1 ± 1 SE 回であった。そして、pH が低下するに従って各運動とも頻度が増加するが、増加比では二次蠕動波、同期性収縮の増加が顕著であった。

ま と め

LESP は胃相運動と相関して増減し digestive state で低く、空腹期に上昇し phase III で最高圧を示していた。acid reflux は食後に出現しやすいが、phase III でも出現していることを認め、発現因子には LESP の他に食道運動も引き金になっていることが判明した。特に一次蠕動波に付随して発現する reflux は頻度も多く、また acid clearance に関与する食道運動にも一次蠕動波の割合は高

く、正常人の一次蠕動波は acid reflux の発現と acid clearance に大きな役割をもっているものと考えられる。

文 献

- 1) Arndorfer, R.C., Steff, J.J., Dodds, W.J., Linehan, J.H., Hogan, W.J. (1977). Improved infusion system for intraluminal esophageal manometry. *Gastroenterology* **73**: 23-27.
- 2) Dent, J., (1976). A new technique for continuous sphincter pressure measurement. *Gastroenterology* **71**: 263-267.
- 3) Itoh, Z., Honda, R., Aizawa, I., Takeuchi, S., Hiwatashi, K., Couch E.F. (1978). Interdigestive motor activity of the lower esophageal sphincter in the conscious dog. *Am. J. Dig. Dis.* **23**: 239-247.
- 4) Dodds, W.J., Dent, J., Hogan, J.W., Sekiguchi, T., Friedman, R. (1979). Mechanism of esophageal acid clearance following gastroesophageal reflux in healthy volunteers. *Gastroenterology* **76**: 1123, (abstract).
- 5) Dent, J., Dodds, W.J., Friedman, R.H., Sekiguchi, T., Hogan, W.J., Arndorfer, R.C., Petrie, D.J. (1980). Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J. clin. Invest* **65**: 256-267.
- 6) Kaye, M.D. (1977). Postprandial gastroesophageal reflux in healthy people. *Gut* **18**: 709-712.

刺激原からみた胃運動の特徴

秋田大学医学部 第一外科学教室

谷 充, 李 力行, 木 田 光 一

琵琶湖胃腸病院

菅 原 俠 治, 加 藤 守 彦

社会保険神戸中央病院

眞 部 光 正

京都府立医科大学 公衆衛生学教室

赤 坂 裕 三, 藤 本 莊 太郎

宮 岡 孝 幸, 川 井 啓 市

胃酸分泌において脳相性分泌や胃相性分泌さらには腸相性分泌が認められるように、胃運動についても全く同様な刺激原を想定することが出来る。そこで著者らはこれまでに知られている胃運動の刺激原について、その刺激効果の特徴や差異、ならびに刺激原相互の作用などについて検討した。

実験方法

雑種成犬4頭を用い、これらにあらかじめ innervated antral pouch (I. A. P.) を作製した。これらの I. A. P. に小バルーンを挿入し、バルーン法によって胃収縮圧曲線を描記して胃運動を観察した。胃運動の刺激原としては、1) 胃壁の拡張伸展による刺激として I. A. P. 内圧をバルーンにより $400\text{mmH}_2\text{O}$ に加圧した (胃拡張刺激)、2) 低血糖性迷走神経刺激としてインスリンの投与、3) 消化管ホルモンとして胃相性刺激となるガストリン (合成になるテトラガストリン) の投与、ならびに 4) 腸相性刺激となるモチリン (合成モチリン, 矢島) の投与の4つを用いた。なお、副交

感神経遮断剤として、ならびに薬物的迷走神経切断術 (迷切, medical vagotomy) として硫酸アトロピンを用いた。

実験成績

先述した4つの胃運動刺激原のいずれによっても、胃運動が誘発され、かつ増強された。なかでも胃拡張、インスリンおよびガストリン刺激では胃収縮の発現は律動的であり連続的に持続して出現した。しかしモチリン刺激では、刺激当初は比較的律動性を示すものの、時間の経過と共に他の刺激原では通常認められないところの運動の休止期を伴って胃収縮波群が間歇的に出現する運動パターンを示した。胃収縮力の増強作用は胃拡張刺激で最も強く、ついでインスリン、モチリンの順であり、ガストリン刺激で最も弱かった。胃収縮頻度の増大作用はガストリンにおいて最も著明であり、ついでインスリン刺激であった。胃拡張刺激では余り変化がなかった。モチリン刺激では先述した如く胃運動の休止期があるため比較し得ないが、律動的な胃収縮期のそれは、インスリン

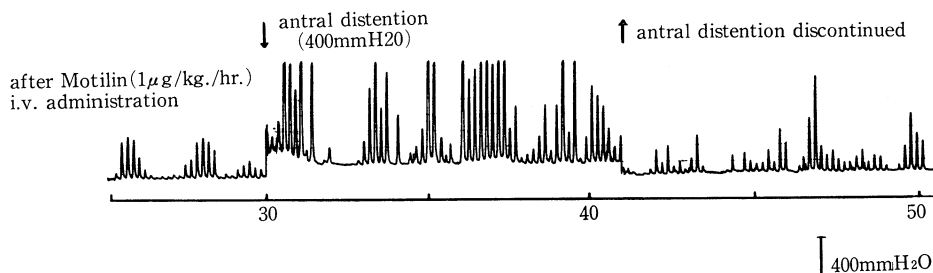


図 1. モチリン投与30分後に胃拡張刺激を加えたところ収縮力の増強を示した

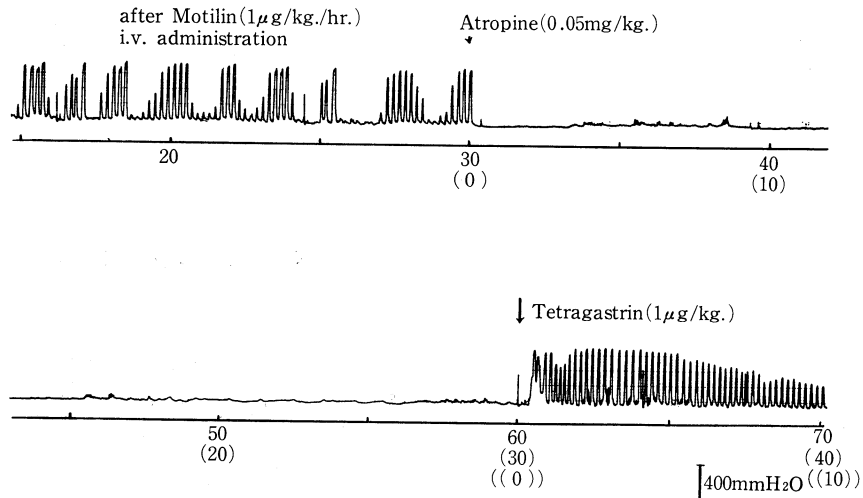


図 2. モチリン投与 30 分後に硫酸アトロピンを投与し、ついでガストリンを投与したときの胃運動

刺激に次ぐものであった。つぎに刺激原相互の作用についてみると、胃拡張刺激は他のいづれの刺激原によって引き起された胃収縮に対しても常に収縮力を増強させるように作用した。図 1 はモチリン ($1.0 \mu\text{g/kg/hr}$) 投与 30 分後に胃拡張刺激を加えた際の胃収縮増強を示している。ガストリンは同様に常に収縮頻度を増大させ、より律動的に変化させたが収縮力を減弱させた。モチリンは収縮力の増強作用は強かったが、収縮頻度には殆んど影響を及ぼさなかった。

胃拡張、インスリンおよびモチリン刺激によって著明に増強された胃運動は硫酸アトロピンの投与によって、直ちに完全なる抑制を受けた。また、薬物的迷切下においては、これらいづれの刺激原も胃収縮を発現させ得なかった。しかるにガストリンは、ある程度の抑制を受けるものの胃収縮が消失することではなく、その抑制は収縮力のみで、収縮頻度や律動性には変化はなかった。はた薬物的迷切下においても、ガストリン刺激は胃収縮を発現しうることを示した。図 2 はモチリン刺激 30 分後に硫酸アトロピンを投与した所、胃収縮が完全に消失し、ガストリン投与によって再び

強い胃収縮が発現したことを示している。

結 語

生体内において、生理的状態下に存在しうると考えられる胃運動の刺激原として、著者らは胃拡張刺激、迷走神経刺激、消化管ホルモン刺激をとりあげ、実験的にこれら刺激原によって起る胃運動の特徴について述べた。刺激原はそれぞれ個有の特徴ある運動パターンを示すと共に、刺激相互間においてもその刺激効果に優劣の差があることを示した。

文 献

- 1) 沖田旺治 (1966). 胃運動におよぼす 2, 3 の刺激原の影響についての実験的研究. 日平滑筋誌 12: 37-47.
- 2) 谷 充 他 (1978). 合成モチリンの胃運動作用について. 日平滑筋誌 14: 55-65.
- 3) 李 力行 他 (1979). 胃運動作用におけるガストリンおよびモチリン差異. 日平滑筋誌 15: 154-155.

各種消化管ホルモンの gastric emptying に対する影響について

徳島大学医学部 第一外科学教室

大 田 憲 一, 惣 中 康 秀, 小 西 正 甫

木 下 真 人, 渡 辺 英 生, 古 味 信 彦

胃の運動機能については神経性因子と共に体液性因子が重要な役割を演じている。われわれは前に各種迷切術後において、流動物及び固形物の胃内容排出がどのように影響をうけるかを調べ報告した。今回は体液性因子である各種消化管ホルモンの流動物の胃排出に及ぼす影響を各種迷切術の前後において検討したので報告する。

実験方法

体重 10~14kg の雑種成犬を用いて胃瘻を造設した。投与する消化管ホルモンは生食に溶解して持続点滴静注 (30ml/hr) した。消化管ホルモンとして合成モチリン、テトラガストリン、エーザイセクレチンを用い、各々2種類の濃度を投与した。gastric emptying time (G.E.T と略す) は double sampling 法によった。24時間の空腹時間を置いた後、25ppm の phenol red 溶液 500ml をテストミールとして胃瘻から注入し注入に要す時間は1分30秒とした。注入完了時を0時間とし、5分後、10分後、20分後、30分後に sampling を行った。この sample 中の phenol red を吸光度 60m μ にて測定し、各時間の胃内残量を算出した。

慢性胃瘻犬を対照群とし、次に胃排出に重要な働きを示す antrum を denervate した状態、すなわち antral vagotomy を行い、次いで truncal vagotomy を行って、各段階で各消化管ホルモンの各濃度について、7~10回テストをくりかえした。

実験結果

表1に示すように対照群では11頭についてみるとガストリン 1 μ g/kg/hr では10頭のうち8頭が G.E.T (T1/2) 遅延, 4 μ g/kg/hr では11頭全部が遅延, セクレチン 1U/kg/hr では11頭のうち10頭で遅延, 4U/kg/hr では10頭のうち9頭が遅延, モチリン 0.3 μ g/kg/hr では8頭全部で促進, 1.2 μ g/kg/hr では7頭全部で促進となっている。これを各犬で生食のみ投与したときの G.E.T (T1/2) を100%とし、各種消化管ホルモンを投与したときの G.E.T (T1/2) をパーセントで示して全部の犬の平均を算出して、簡明に示したのが表2である。コントロール群でガストリン、セクレチンは G.E.T (T1/2) を遅延させ、モチリンは促進させている。AV, TV を行った後の G.E.T (T1/2) でもガストリン、セクレチンでは遅延し、モチリン

表1 各種消化管ホルモン点滴静注による gastric emptying time (T1/2)

Control

Dog No.	Saline	gastrin		secretin		motilin	
		1*	4*	1**	4**	0.3*	1.2*
1	16.3 \pm 2.7	19.8 \pm 2.1	20.2 \pm 1.8	18.7 \pm 0.6	19.8 \pm 0.4	13.9 \pm 1.5	11.4 \pm 1.2
2	21.6 \pm 2.9		23.8 \pm 1.6	22.8 \pm 2.0		14.5 \pm 2.2	8.9 \pm 0.7
5	14.0 \pm 0.7	15.3 \pm 1.1	16.7 \pm 3.1	14.9 \pm 0.6	17.8 \pm 0.7	10.4 \pm 0.6	8.9 \pm 1.4
6	18.3 \pm 2.5	20.3 \pm 4.5	22.6 \pm 5.2	27.3 \pm 3.4	20.0 \pm 2.7	15.6 \pm 2.1	13.8 \pm 1.4
8	18.2 \pm 2.5	20.7 \pm 1.0	26.6 \pm 1.9	21.0 \pm 1.9	20.6 \pm 2.5	16.5 \pm 2.7	13.2 \pm 1.9
9	15.1 \pm 3.9	14.8 \pm 0.5	23.7 \pm 5.4	16.7 \pm 3.8	17.2 \pm 3.7	9.1 \pm 1.1	
10	18.3 \pm 2.9	17.5 \pm 1.8	23.2 \pm 1.6	22.4 \pm 6.0	32.9 \pm 3.5	16.2 \pm 1.3	13.0 \pm 1.6
13	23.3 \pm 5.9	27.5 \pm 2.0	26.8 \pm 8.0	25.5 \pm 5.5	27 \pm 6.1	21.2 \pm 3.9	17.0 \pm 3.0
14	24.6 \pm 3.2	28.8 \pm 3.8	27.9 \pm 0.3	24.5 \pm 5.8	20.0 \pm 0.5		
15	17.8 \pm 0.2	27.6 \pm 7.7	18.3 \pm 4.9	19.7 \pm 1.4	24.8 \pm 0.5		
16	19.0 \pm 6.0	21.3 \pm 0.2	22.4 \pm 4.5	20.5 \pm 0.5	29.5 \pm 4.1		

AV

Dog No.	Saline	gastrin		secretin		motilin	
		1*	4*	1**	4**	0.3*	1.2*
1	12.4±2.4	13.4±1.6	11.7±1.6	12.7±0.3	10.5±0	10.1±2.0	11.1±2.2
5	9.7±0.5	11.5±1.2			15.2±0.4	10.2±0.1	5.6±1.6
6	17.6±2.9	20.0±3.2	21.0±0.5	20.6±0.8	18.9±2.1	13.8±1.5	13.2±3.5
8	11.0±1.0	16.1±2.5	15.1±0.2	14.8±3.5	14.1±3.7		
9	12.4±1.3	14.4±4.9	22.0±2.3	15.5±3.9	16.6±4.1		
11	13.7±3.8	14.9±3.8	17.7±3.3	10.1±1.8	16.1±3.1	7.3±1.3	8.1±0.3
13	16.7±5.0	17.5±3.3	11.5±2.3	22.7±3.8	14.7±4.6		
14	12.8±3.9	14.1±5.6	13.3±1.1	16.5±3.4	17.2±0.7		

TV

Dog No.	Saline	gastrin		secretin		motilin	
		1*	4*	1**	4**	0.3*	1.2*
1	9.0±1.7		10.1±0.2		10.5±0.2	6.5±1.1	7.2±0.6
2	15.9±1.7	20.4±0.3			17.2±1.8	12.9±0.2	8.5±0.5
3	5.1±1.4				7.5±0.2	4.4±0.3	4.7±0.3
5	6.9±0.3	6.8±0.4		7.5±0.8	7.8±0.6	4.7±0.5	4.9±0.8
6	15.6±3.5	17.0±2.7	13.2±1.6	20.3±3.5	15.1±3.1	11.7±0.8	10.5±1.5
8	6.9±1.6	8.5±1.8	9.3±2.0	9.1±0.7	7.8±1.3		
9	5.0±0.9	7.4±1.3	5.3±0.7	7.2±2.5	9.4±1.9		4.4±0.6
13	4.6±0.3	4.2±0.6	4.8±0.5	5.3±2.1	4.8±1.1		4.2±0.2
14	5.7±1.8	4.3±1.3	4.4±0.7	5.8±2.3	9.1±2.9		5.1±0.3

* $\mu\text{g/kg/nr}$

** U/kg/hr

(min)

(mean±S.D.)

表 2. 各種消化管ホルモンの Gastric emptying time (T 1/2) に及ぼす影響

	saline	gastrin		secretin		motilin	
		1*	4*	1**	4**	0.3*	1.2*
control	100 %	↓	↓	↓	↓	↑	↑
AV	100 %	↓	↓	↓	↓	↑	↑
TV	100 %	↓	↓	↓	↓	↑	↑



Enhancement



Slowing

* $\mu\text{g/kg hr}$

** U/kg hr

各段階で生食投与のときを100%とした。矢印が
太くて長いほど促進又は遅延の程度がつよい

では促進している。また迷切による G.E.T (T1/2) の変化をみると、生食のみの場合、対照群を100%とすると AV で72%, TV で46%と短縮する。この迷切の効果を各々の消化管ホルモでみると、セクレチンではこの変化率に近く、モチ

リンではこの変化率より少なく、ガストリン $4\mu\text{g/kg/hr}$ ではこの変化率より多くなっている。

ま と め

以上, gastrin, secretin, motilin の流動物の胃内容排出に及ぼす影響を慢性胃瘻犬で調べ、さらに迷切術の後で各々の消化管ホルモンの影響の及ぼしぐあいについて検討した。gastrin, secretin は流動物の G.E.T (T1/2) を遅延させたが、これは他の報告者達と一致する。motilin については種による差、天然モチリンと合成モチリンの差などがあるが、われわれの実験では促進傾向がみられた。また流動物では AV, TV によって G.E.T (T1/2) は促進するが motilin 投与の場合、AV, TV によるこの変化はいくぶん弱まり、motilin が vagus を介しての作用が軽視できないと考えられた。

文 献

- 1) George, J.D. (1968). New clinical method for measuring the rate of gastric emptying. *Gut* 9: 237-242.
- 2) Hunt, J.N. & Spurrell, W.R. (1951). The pattern of emptying of the human stomach. *J. Physiol.* 113: 157-168.
- 3) 小西正甫 (1979). 各種迷走神経切離術のイヌ胃内容排出状態に及ぼす影響についての研究. 四国医誌 35: 29-45.
- 4) Debas, H.T., Yamagishi, T. and Dryburgh, J.R. (1977). Motilin enhances gastric emptying of liquids in dogs. *Gastroenterology* 73: 777-780.
- 5) Cooke, A.R., Chvasta, T.E. and Weisbrodt N.W. (1972). Effect of pentagastrin on emptying and electrical and motor activity of the dog stomach. *Am. J. Physiol.* 223: 934-938.

モルモット胃平滑筋に対する Domperidone の薬物効果

札幌医科大学 第一内科学教室

関 山 伸 男, 中 川 享
矢 花 剛, 谷 内 昭

札幌医科大学 学長

和 田 武 雄

ベルギー Janssen 社の開発した Domperidone¹⁾には強力な制吐作用および下部食道内圧上昇作用のほか胃排出促進効果が知られている。この胃排出促進効果の機序に関連して、モルモット胃平滑筋条片への Domperidone の影響を検討した。

方 法

300g 前後のモルモットの胃を摘出して、筋層のみから成る二種類の条片²⁾を作成する。すなわち胃角大彎の長軸方向に沿った縦走筋方向条片と、これに直角方向に剝離した輪状筋方向条片を作成し、37°C の modified Krebs 液中で 95% O₂ + 5% CO₂ 混合ガス通気下に自動運動を生ぜしめて、これに対する薬物の影響を検討した。使用薬物は上記 Domperidone のほか Dopamine, Noradrenaline, Atropine, Tetrodotoxin, d-Tubocurarine, Acetylcholine を 10⁻⁵~10⁻⁶ g/ml の範囲で使用した。なお Domperidone は有機酸可溶性で、その 100mg を 0.01M 乳酸 100ml に溶解して終濃度を 10⁻⁵~10⁻⁶ g/ml とした。筋条片の張力変化は等張性収縮として FD ピックアップを用い、直線書きレコーダーに記録した。

結 果

モルモット胃平滑筋条片は縦走筋および輪状筋

のいずれの方向条片も上記条件下で整然とした自動運動を生ずるが、終濃度 10⁻⁵ g/ml の Domperidone はこれら二種類の平滑筋条片に対してそれぞれ異った効果をもたらした。すなわち Domperidone 投与によって縦走筋方向条片では明らかな

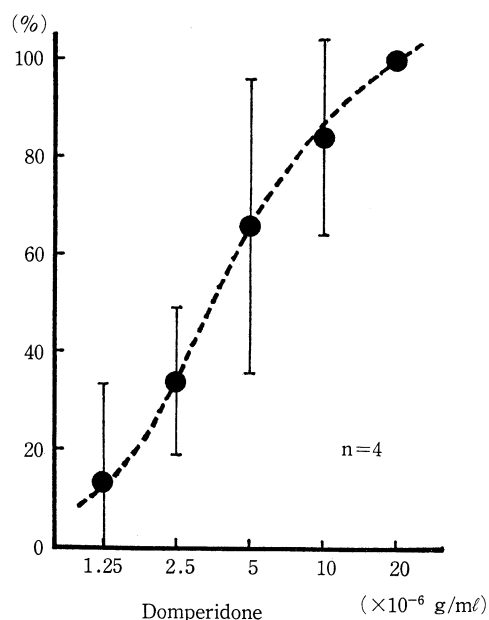


図 1. モルモット胃縦走筋の静止張力に対する Domperidone の効果

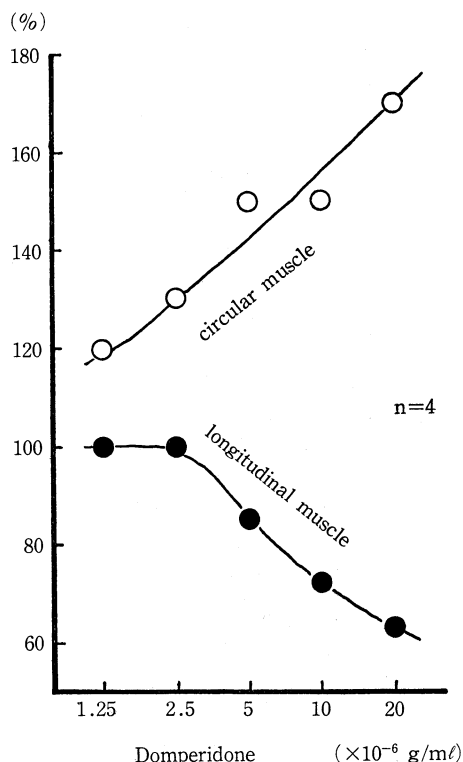


図 2. モルモット胃縦走筋条片および輪筋条片の自動運動に対する Domperidone の効果

張力の低下とともに自動運動の振巾の減少をみると、一方輪状筋方向条片では張力に変化をみないが、自動運動については逆に振巾を増大させた。Domperidone によって抑制効果を示す縦走筋の張力は $10^{-6} \sim 10^{-5}$ g/ml の範囲で投与量に依存する関係を示した (図 1)。自動運動の振巾については Domperidone 投与後の値を前値に対する百分率であらわすと、図 2 に示すように輪状筋での振巾の増大および縦走筋での振巾の減少の両者ともに投与量に依存した。

Noradrenaline および Dopamine は両筋条片に対して Domperidone と同傾向の効果を示し、縦走筋では Noradrenaline > Dopamine > Domperidone の順に張力の抑制が示されるとともに自動運動の振巾も減少したが、輪状筋では Dopamine が特異的に自動運動の振巾を増大させた。なお、Domperidone, Dopamine, Noradrenaline のこれらの作用に対して Atropine, Terodotoxin, d-Tubocurarine は著明な影響を与えなかった。

Acetylcholine は縦走筋および輪状筋ともに張力

を増大させ、Atropine がこれを抑制した。

考 察

Domperidone は強力な制吐作用を有する消化管作用薬として新たに開発された薬物であって、同時に胃の排出促進作用も報告されている。このうち後者は胃の運動機能と関連して平滑筋の機能のあつかうところであり、胃排出機序を検討するに先立ち、平滑筋条片での薬物効果の検討は興味ある点といえる。

Domperidone の胃平滑筋条片に対する効果は、自動運動を指標とすると、筋条片の作成方向によって異なり、輪状筋に対しては positive inotropic action を、縦走筋に対しては negative inotropic action を示す。これは Domperidone が生体内での胃運動機能に対して輪状方向運動と縦走方向運動に異った影響を与える可能性を示しており、輪状方向運動の機能亢進および縦走筋方向運動機能抑制が胃の蠕動による一回排出量を増大させて胃の排出促進効果を生ぜしめるものと予想させる。

Domperidone の胃平滑筋条片に対する作用は Dopamine, Noradrenaline と類似した傾向を示しており、既報³⁾において胃排出機能面の検討より予測されている Dopamine との拮抗についてはなお検討を要するものと考えられ、これには輪状筋に対する Dopamine の著しい効果を考慮する必要があるかも知れない。Domperidone の胃平滑筋条片に対する作用は Atropine, Tetrodotoxin, d-Tubocurarine などによっては拮抗されないことからコリン作動性神経を介する機序、あるいは他の神経系を介する可能性は少ないものと考えられる。

ま と め

Domperidone の胃平滑筋条片に対する作用⁴⁾は従来の胃排出機能亢進効果を裏づける結果を示しているが、平滑筋条片の運動と胃そのものの機能の間にはなお多くの問題が残されており今後検討を要するものである。

文 献

- 1) Nueten, J.M.V. & Janssen, P.A. (1977). 6th International symposium on gastrointestinal motility. Edinburgh, 12-16

September.

2) 渡辺節夫 (1970). 札幌医学雑誌. 41: 57,

3) Torner, M.O. (1975). Lancet. i: 662.

4) 関山伸男 (1979). 医学のあゆみ. 108: 144,

モルモット胃平滑筋に対する Prostacyclin (PGI_2) の作用

札幌医科大学 第二生理学教室

石 沢 光 郎, 新 田 秀 昭, 宮 崎 英 策

1976 年 Moncada ら¹⁾ によって血管組織から新しく発見された Prostacyclin (PGI_2) は血管以外に消化管²⁾ や子宮³⁾ においても産生が認められている. ラット胃において, PGI_2 は収縮作用²⁾ のほかに胃酸分泌を抑制すること⁴⁾ から胃機能における PGI_2 の生理的意義が注目される.

われわれは, 摘出モルモット胃平滑筋における合成 PGI_2 -methylester および PGI_2 代謝物の 6-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ の作用を PGE_2 と比較検討した.

実験方法

雄モルモット (300-400 gr) 胃前庭部から縦走筋および輪走筋標本 ($20 \times 2 \text{ mm}$) を作製し, 37°C Locke 液を満した浴槽 (5 ml) に浸した. 両筋層標本に対する PGI_2 -methylester, 6-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ および PGE_2 の反応は張力 transducer を用いて記録した. また single sucrose gap 法を用いて両筋層の活動電位に対する PGI_2 -methylester の作用を検討した.

実験結果と考察

PGI_2 -methylester (0.3 nM - $3 \mu\text{M}$) と PGE_2 (0.1 nM - $3 \mu\text{M}$) は共に縦走筋に対しては収縮作用を, 輪走筋に対しては自発性収縮の抑制作用を示した (Fig. 1). しかし, PGI_2 の反応を PGE_2 と比較すると, 縦走筋では PGE_2 ($3 \mu\text{M}$) の収縮を 100% とする PGI_2 と PGE_2 の dose response curve から ED_{50} はそれぞれ PGE_2 で約 30 nM , PGI_2 で約 $0.3 \mu\text{M}$ を示した. すなわち, PGI_2 の収縮作用は PGE_2 より約 10 倍弱いと考えられる. また, 輪走筋の自発性収縮を 100% とする PGI_2 と PGE_2 の dose response curve から ID_{50} はそれぞれ PGE_2 で約 0.2 nM , PGI_2 で約 10 nM となった. すなわち, PGI_2 の抑制作用は PGE_2 より約 50 倍弱いと考えられる.

一方, 6-oxo- $\text{PGF}_{1\alpha}$ (3 nM - $3 \mu\text{M}$) は両筋層に対し PGI_2 -methylester と同様の反応を示すが, その作用は PGI_2 より約 100-1000 倍弱かった. したがって, PGI_2 -methylester の反応は PGI_2 の代謝

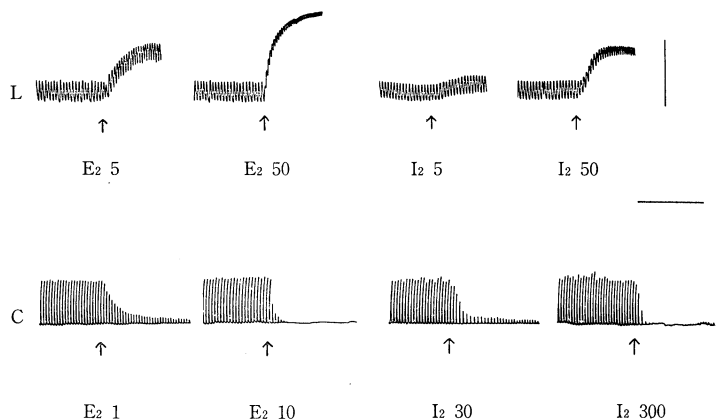


Fig. 1. Effects of PGI_2 -methylester and PGE_2 on the isolated longitudinal and circular muscles of the guinea-pig stomach. C; circular muscle, L; longitudinal muscle. E_2 ; PGE_2 (nM), I_2 ; PGI_2 -methylester (nM). Horizontal bar; 5 min, Vertical bars; 1 gr.

によるとは考えられない。

縦走筋の活動電位に対し PGI_2 -methylester ($1\ \mu\text{M}$) は膜電位を軽度脱分極し, slow wave 上の spike 放電を増加した。一方輪走筋の活動電位に対しては, slow wave 上の spike 放電を抑制した。また, PGE_2 ($1\text{--}10\ \text{nM}$) も PGI_2 と同様な作用を示した。

総 括

PGI_2 -methylester, 6-oxo-PGF $_{1\alpha}$ および PGE_2 は縦走筋に対しては収縮作用を, 輪走筋の自発性収縮に対しては抑制作用を示したが, これらの両筋層に対する反応強度は $\text{PGE}_2 > \text{PGI}_2\text{-methylester} > 6\text{-oxo-PGF}_{1\alpha}$ であった。したがって Prostacyclin の胃運動調節作用は PGE_2 より弱いと考えられる。また, PGI_2 -methylester と PGE_2 は両筋層の活動電位に対し同様の作用を示すことから, PGI_2 と PGE_2 の膜に対する作用機構は同一であると思われる。

文 献

- 1) Moncada, S., Gryglewski, R.J. Bunting, S.

and Vane, J.R. (1976). An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* **263**: 663-665.

- 2) Gryglewski, R.J., Bunting, S., Moncada, S., Flower, R.J. and Vane, J.R., (1976): Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* **12**: 685-708.
- 3) El Tahir, K.E.H. and Williams, K.I. (1979). Myometrial prostacyclin synthesis - a new factor in pregnancy in the rat? *J. Physiol.* **296**: 86-87P.
- 4) Boughton-Smith, N.K., Vane, J.R. and Whittle, B.J.R. (1978). Effects of prostacyclin (PGI_2), PGI_1 and 6-oxo-PGF $_{1\alpha}$ on the rat gastric mucosa. *Brit. J. Pharmacol.* **62**: 413P.

モルモット胃輪走筋に対するプロスタグランデン (PGE_1) の収縮増強と抑制効果

福岡大学医学部 第一生理学教室
那 須 康 典, 坂 本 康 二
福岡大学医学部 第一外科学教室
山 元 章 生

緒 言

モルモット胃平滑筋の slow wave は相動性収縮を誘発し, その slow wave のパターンは各部位によって異なる。さらに薬物の作用にも部位差が見られることが知られている。渡辺¹⁾らによると, モルモット胃体部の縦走筋の付いた輪走筋はプロスタグランデン (PGE_1) で収縮反応を示し, 縦走筋を剝離した輪走筋は PGE_1 によって一過性の収縮とそれに続く弛緩反応を示すことを報告している。さらに三島²⁾らは縦走筋を剝離した幽門部輪走筋は PGE_1 で弛緩反応を示すと報告している。

以上のように PGE_1 の胃平滑筋への効果は部位, および標本の条件によって差が見られる。本実験は slow wave と収縮の関係を明らかにするためにモルモット胃輪走筋について PGE_1 の効果を各部位について検討した。

実験方法

体重 $250\sim 300\ \text{g}$ のモルモットの後頭部を叩打して気絶させ, 頸動脈を切断後脱血し, 直ちに開腹して胃を摘出した。標本は噴門側を切り離した後, 小湾側を切開して粘膜を剝離してから, 幽門部より胃体部に沿って小さな輪走筋標本 (巾 1

mm, 長さ 3 mm) を作成した. 場合によっては縦走筋を剝離した標本も用いた.

微小電極で膜電位と slow wave の変化を, organ bath で収縮のみを記録した. また蔗糖隔絶法で slow wave と収縮を同時記録した.

結果と考察

幽門部附近の縦走筋の付いた輪走筋では, PGE_1 (10^{-7} g/ml) は静止張力と相動性収縮を増大する. 静止張力の増大の程度は幽門部より胃体部に沿って次第に小さくなり, その持続時間も短縮して, 一過性となる. その反面, 弛緩と相動性収縮の抑制が強くなり現われてくる. また渡辺¹⁾ らが報告しているように, 胃体部上部の輪走筋でも一過性の静止張力の増大と持続的な弛緩が見られた. これらの結果は個体によってばらつきが見られるが, 濃度依存性を示した. 縦走筋標本では PGE_1 の効果に部位差は見られず, すべての部位で収縮の増強のみが観察された. テトロドトキシン (10^{-6} g/ml), アトロピン (10^{-5} M) は以上の結果に対して何の影響も与えなかった. この事実は PGE_1 の平滑筋への直接作用を示すものと思われる.

次に PGE_1 による静止張力の増大の原因を検討するために, 縦走筋を剝離した幽門部輪走筋への PGE_1 の効果を調べた. この標本では PGE_1 の濃度全域 ($10^{-9} \text{ g/ml} \sim 10^{-5} \text{ g/ml}$) にわたって静止張力の増大は全く見られず, 相動性収縮の完全な抑制のみが観察された. このような静止張力増大の消失は機械的剝離による筋の損傷の可能性が考えられるので, アセチルコリン (10^{-7} g/ml) を与えると, やはり収縮の増大が観察されたので, 上の可能性は考えられない.

そこで PGE_1 による静止張力の増大が膜電位に

関係するかを確かめるために, 蔗糖隔絶法と微小電極法を用いて検討した. 前者によると, 縦走筋の付いた幽門部輪走筋では PGE_1 による膜のわずかな脱分極と静止張力の増大が観察された. 後者によると, PGE_1 は輪走筋の slow wave の立ち上り速度と頻度を増大し, 膜の脱分極を起こす. この脱分極は縦走筋の付いた輪走筋で多く観察された, さらに slow wave のプラトウ相の抑制が見られ, 特にこの抑制は縦走筋を剝離した輪走筋, 剝離しない胃体部輪走筋で著明であった. 以上の結果より, slow wave のプラトウ相は相動性収縮の発生に関係していると思われる. このような考えはネコの胃輪走筋について Papasova³⁾ らによって提唱されている. 縦走筋の付いた幽門部輪走筋の PGE_1 による静止張力増大の可能性として2つ考えられる. 1つは縦走筋の幾何学的配列によって単に縦走筋の張力が輪走筋の張力に加重されている可能性. 2つは縦走筋の興奮が電気緊張的に輪走筋に波及して静止張力を増大している可能性である. これらの可能性についてはさらに電気生理学的, 組織学的に検討する必要がある.

文 献

- 1) 渡辺節夫 (1972). モルモット胃腸管輪走筋標本に対する prostaglandin E と F の作用. 札幌医学雑誌 41: 57-70.
- 2) Mishima, K. and Kuriyama, H. (1976). Effects of prostaglandins on electrical and mechanical activities of the guinea pig stomach. Jap. J. Physiol. 26: 537-548.
- 3) Papasova, M.P. et al. (1968). Two-component slow waves in smooth muscle of cat stomach. Am. J. Physiol. 214: 695-702.

Heidenhain pouch の運動および塩酸分泌の神経性促進反応に 対するヒスタミン H_1, H_2 -receptor antagonist の影響

広島大学医学部 第二生理学教室

藤 井 一 元

同上 第二外科学教室

高 杉 純 好

さきに著者らは, 胃運動および胃分泌機能の神経性促進機構 (迷走神経性, 内臓神経性) を, イ

ヌの全胃および摘出胃平滑筋標本について検討し、この促進機構には、胃機能促進神経が、直接、その効果器である胃平滑筋、胃液分泌細胞を刺激する機構の他に、一方では、ガストリン分泌細胞やヒスタミン分泌細胞を刺激して、ガストリン (藤井, 長尾, 1977), ヒスタミン (藤井ら, 1978, Takasugi, *et al.*, 1979) の遊離を促進し、これら、ガストリン、ヒスタミンを介して、胃の運動、分泌機能を促進させる機構が存在することを明らかにしてきた (藤井, 高杉, 1980)。本実験は、後者の神経一体液性促進機構における final common chemostimulator の解明を目的とする研究の一環として、イヌの Heidenhain pouch について、迷走神経、内臓神経の刺激およびガストリン、ヒスタミン刺激によって生ずる運動の亢進および塩酸分泌促進反応に対するヒスタミン H_1 , H_2 -receptor antagonist, ヒスタミン遊離粗害剤投与の影響について追求したので報告する。

実験方法

Nembutal (25 mg/kg 体重, i. v.) 麻酔および gallamine (20 mg/kg 体重, i. v.) で無動化したイヌの胃体部大彎側に作製した Heidenhain pouch を用いて実験した。その運動は、pouch 中央部の漿膜面に輪走筋方向に strain gauge force transducer (群馬大医学部第一外科, 伊藤漸博士の提供による) を縫直して記録した。塩酸分泌は、pouch の内腔を等張グルコース液で、一定速度で灌流し、その灌流液を pH メーターに導き、その pH 曲線の下降によって表現した。迷走神経の刺激は、迷走神経幽門洞枝を、また、内臓神経の刺激は、腹腔神経節を nicotinize (2% nicotine-Ringer 氏液) したのち、それぞれを遠心性に刺激 (10 V, 1 msec, 50 Hz) した。

実験成績

(1) 迷走神経および内臓神経の刺激によって、Heidenhain pouch 運動の亢進と、塩酸分泌促進

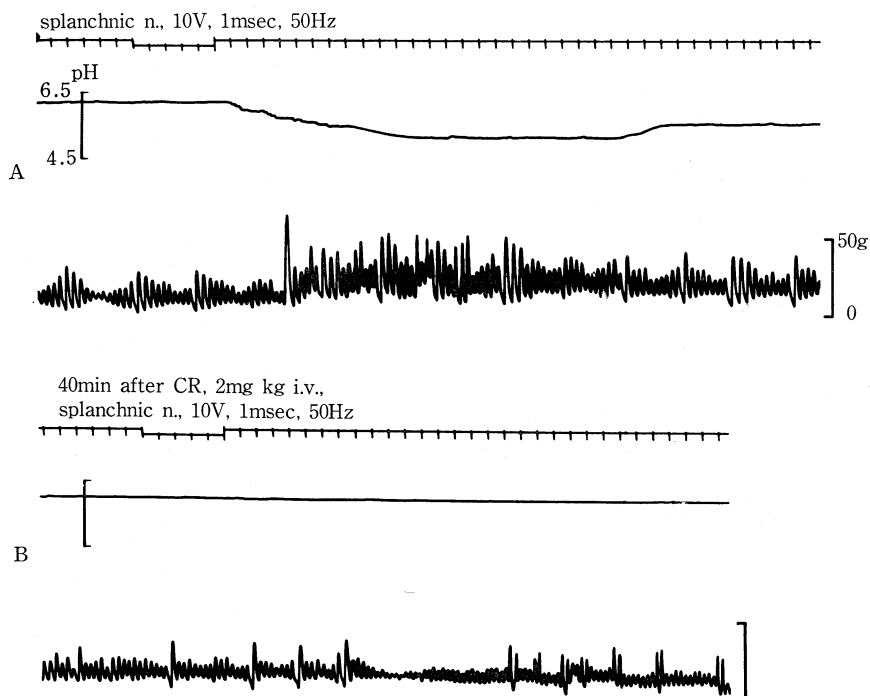


図 1. 内臓神経の刺激による Heidenhain pouch の運動、塩酸分泌促進反応に対する Cepharanthine (CR) の影響

腹腔神経節に 2% nicotine-Ringer 氏液塗布後

A : 内臓神経の刺激による塩酸分泌促進反応と運動亢進

B : CR 作用下における内臓神経の刺激効果

上から時標 (1 分間) および内臓神経の刺激シグナル, pH 曲線, 運動曲線

表 1. 各種刺激による Heidenhain pouch の運動亢進, 塩酸分泌促進反応および胃粘膜ヒスタミン量増加反応に対する Cimetidine (CIM), Chlorpheniramine (CPM), Cepharanthine (CR), Oxatomide の影響

inhibitors of histamine effect		CIM	CPM	CR, oxatomide
1. motor excitatory responses	vagal & spl. n.	±	—	—
	gastrin	±	—	—
	histamine	±	—	±
2. increas of acid secretion	vagal & spl. n.	—	±	—
	gastrin	—	±	—
	histamine	—	±	±
3. increas of mucosal histamine content	vagal & spl. n.	±	±	—
	gastrin	±	±	—

— : inhibited ± : non inhibited

反応とが認められた (図 1A). ヒスタミン H_1 -receptor antagonist である chlorpheniramine (CPM, 5mg/kg 体重, i. v.) は, pouch 運動の亢進のみを抑制し, ヒスタミン H_2 -receptor antagonist である cimetidine (CIM, 2mg/kg 体重, i. v.) は, 塩酸分泌促進反応のみを抑制した (表 1). chlorpheniramine, cimetidine は, テトラガストリン静注 (TG, 0.1-1.0 μ g/kg 体重, i. v.) によって生じた pouch 運動亢進, 塩酸分泌促進反応に対しても, 神経刺激効果に対すると同様の効果を示した (表 1).

(2) ヒスタミン遊離粗害剤である CR (2mg/kg 体重, i. v.) および oxatomide (0.5mg/kg 体重, i. v.) は, 神経刺激 (図 1) およびテトラガストリン刺激によって生じた pouch 運動亢進, 塩酸分泌促進反応の何れをも抑制した (表 1).

(3) ヒスタミンの静注 (10-20 μ g/kg 体重, i. v.) によって生じた pouch 運動の亢進は, CPM によって消失したが, CIM, CR, oxatomide の影響は受けなかった。一方, ヒスタミンによる塩酸分泌は, CIM によって消失したが, CPM, CR, oxatomide による影響は認められなかった (表 1).

考 察

迷走神経幽門洞枝および内臓神経の刺激によって生じた Heidenhain pouch の運動亢進, 塩酸分泌促進反応 (図 1A, 図 2A) は, 神経刺激によって放出されたガストリンを介して生じた反応 (藤

井, 長尾, 1977) であることを示唆している。これら, 神経刺激, ガストリン刺激による pouch 運動, 塩酸分泌促進反応, 胃粘膜ヒスタミン量増加反応 (藤井ら, 1978) が, ヒスタミン遊離阻害剤によって消失した事実は, ガストリンを介する胃機能促進機構において, 最終的に胃平滑筋, 塩酸分泌細胞を刺激する物質がヒスタミンであることを示している。また, このことは, ヒスタミンによる pouch 運動の亢進が CPM によってのみ消失し, 一方, pouch からの塩酸分泌促進反応が CIM によってのみ消失した事実によっても支持されている (藤井, 高杉, 1980)。

文 献

- 藤井一元, 長尾由尚 (1977): 神経性ガストリン分泌と胃運動. 日平滑筋誌 13: 191-195.
- 藤井一元, 高杉純好, 長尾由尚, 土岐尚親 (1978): 胃粘膜ヒスタミンの神経性分泌とその作用. 日平滑筋誌 14: 240-242.
- 藤井一元, 高杉純好, 土岐尚親 (1979): 神経性胃運動促進機構におけるヒスタミンの役割. 日平滑筋誌 15: 155-157.
- 藤井一元, 高杉純好 (1980): 胃機能の神経一体液性促進反応に対する cimetidine の影響. 日平滑筋誌 15: 365-378.
- Takasugi, S., Fujii, K. & Toki, N. (1980): Role of histamine in gastric motor excitatory response caused by nerve stimulation in dog. Hiroshima J. Med. Sci. 28: 195-200.

イヌ胃電気活動に及ぼすペーシングの影響

鳥取大学医学部 第二生理学教室

山下 元 秀, 高 見 博
白石 義 光, 及 川 俊 彦

鳥取大学附属病院検査部

尾 崎 忠 弘

電気刺激によるイヌ胃筋電図の pacing を試み、筋電図や収縮曲線に及ぼす影響、さらにそれらに対する薬物投与の影響も合わせて検討した。また内視鏡直視下における pacing 可否の基礎的検討も行ったので報告する。

方 法

実験には体重 6~11kg の雑犬 12 頭を用い、24 時間絶食後にペントバルビタール・ナトリウム 30mg/kg 麻酔下に開腹し、双極針を体部から幽門洞の前壁大彎側漿膜面に 3~4 個植込んだ。また前庭部小彎側に防水型ストレインゲージを縫着し、筋電図と収縮曲線をポリグラフィーした。電気刺激は 50~1000 msec 持続の矩型波にて単発刺激を一定間隔でくり返し行い、電極は同一のものを刺激と記録に両用した。麻酔下無侵襲のイヌで行った内視鏡直視下 pacing には試作 2 チャンネルファイバースコープ XGIF-2T を用い、一方の

電極を刺激に、他方を筋電図記録に用いた。

成 績

1) 胃平滑筋電気活動のペーシング 諸家の報告¹⁻³⁾と同様に閾値以上の刺激が放電サイクルの適当な位置に入った時に BER は pacing され始める。刺激部位より口側の記録では波形の正負逆転と刺激中止後に出現する BER の休止期、尾側の記録では放電間隔の刺激間隔との一致と刺激中止後の休止期の出現が pacing の判定材料としてあげられた。刺激が pacing 閾値の下限にある時は刺激と BER の間隔が徐々に延長し、遂には 1 回の BER が欠如するウエンケバッハ周期の第二度 A-V ブロック様の態度を示した。また、同じ高さにおける前壁、後壁の筋電図変化は対照でもまた一方での pacing に際しても時間的に一致して起った。胃の電気活動が長軸方向には遅伝播、輪状方向には速伝播をするためと考えられた。胃前庭

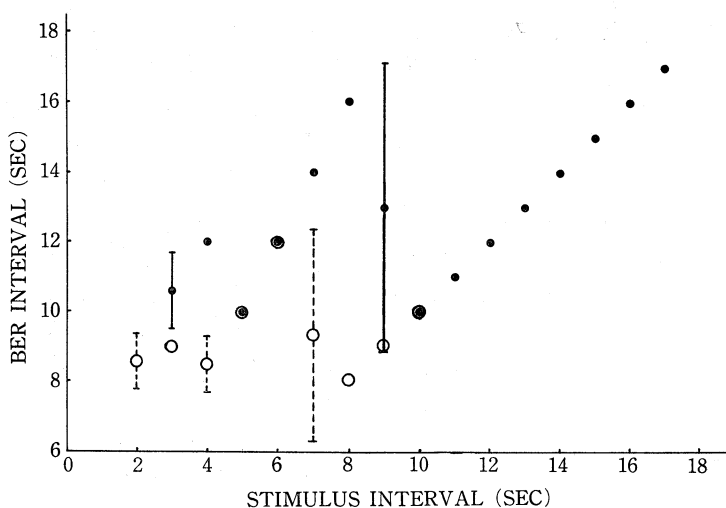


図 1. 刺激間隔と誘発筋電図の応答放電間隔との関係
2 頭での実験結果 (平均±標準偏差) を●, ○で示した。標準偏差の大きい箇所がそれぞれの MDF に相当する。

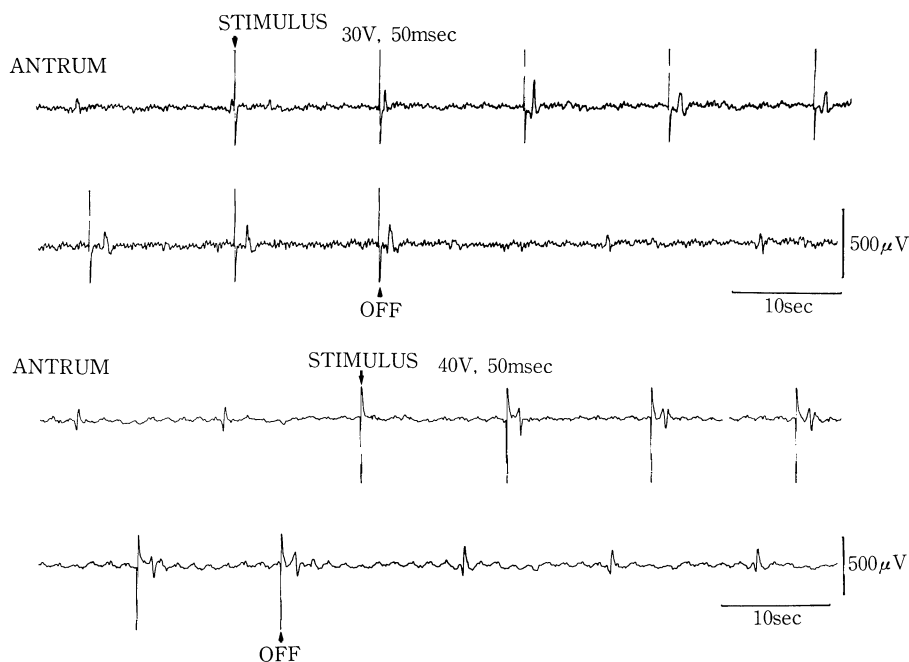


図 2. 内視鏡直視下での粘膜側ペースング。上段は下行性刺激，下段は上行性刺激。

部の maximum driven frequency (MDF) は5頭のイヌで 6.8 ± 1.1 cycles/min であった。刺激の間隔と誘発 BER 間隔の関係 (図 1) では刺激間隔が MDF より大きい時は $y=x$, MDF の2倍に一致する BER 間隔までは $y=2x$ の直線関係があった。

2) 薬物の影響 gastrin $6\mu\text{g/kg/hr}$ の投与では放電間隔の短縮, 収縮の著明な増強をみた。pacing 時の phase lag は対照よりも減少し, MDF は不変であった。収縮曲線も同時に pacing された。vagostigmin 0.5mg の静注および筋注では放電間隔は延長し, その標準偏差も増大した。また, 収縮は著明に増大し, 逆蠕動の出現や広範囲の同時収縮がみられたが pacing によって規則正しい蠕動となった。pacing 時の phase lag は対照の phase lag より減少し, また MDF も低下した。secretin 5U/kg/hr 投与では gastrin で短縮した放電間隔が延長し, 増強した収縮は抑制され, pacing 時の phase lag は対照の phase lag に比べ, 延長・短縮と不定であった。MDF も減少または不変であった。atropine 0.5mg の投与では vagostigmin で延長, 増強された放電間隔と収縮は短縮, 抑制した。pacing 時の phase lag は増加し, MDF は低下

するものと不変のものがあった。

3) 内視鏡直視下 pacing について 内視鏡直視下での pacing は 50 msec 持続の双極刺激では 10~30 V で pacing 可能であった同部位での単極刺激では 5~10 V で pacing し得た。心臓への直接の影響は不明であるが単極刺激では 3 V から心電図上に影響がみられ, 双極刺激では 30 V でも変化をみなかった。図 2 は内視鏡直視下 pacing の実例を示したもので, 上段は下行性 pacing, 下段は上行性 pacing による筋電図変化である。漿膜側からの刺激と同様に粘膜側からの刺激に対しても胃平滑筋は応答した。

ま と め

イヌ胃の MDF (maximum driven frequency) は 6.8 ± 1.1 cycles/min であった。刺激間隔の短縮に応答する放電間隔は MDF までは $y=x$, それ以下では $y=2x$ の直線関係を示した。また, 種々の薬物投与下でも pacing 可能であった。

内視鏡直視下粘膜側胃 pacing も漿膜側胃 pacing と同様に可能であった。

文 献

- 1) 蔵本守雄ら (1977). 胃平滑筋電気活動のペーシング. 日平滑筋誌 13: 131-139.
- 2) Kelly, K.A. & La Force, R.C. (1972). Pacing the canine stomach with electric stimulation. *Am. J. Physiol.* 222: 588-594.
- 3) Sarna, S.K. & Daniel, E.E. (1973). Electrical stimulation of gastric electrical control activity. *Am. J. Physiol.* 225: 125-131.

Tetrodotoxin (TTX) のイヌ胃運動機能に及ぼす影響

奈良県立医科大学 第一外科学教室

岡田 二郎, 白鳥 常男, 桑田 博文

村田 省吾, 森本 洋一

酒井 一雄, 康 謙三

テトロドトキシン (TTX) が骨格筋を麻痺せしめる事は広く知られており, また TTX の *in vitro* での平滑筋々状片に対する影響についての研究は種々報告されているが (Michael, 1967, 市川, 1972, 宮崎ら, 1971) *in vivo* での報告はあまり見られない. そこでこの度我々は TTX が *in vivo* で平滑筋に及ぼす影響について, 胃運動機能を筋電図学的に検討, さらに迷切及びメチル硫酸ネオスチグミン (ワゴスチグミン) との相互関係についても観察, 検討を加えた.

実験方法

雜種成犬を用い, チオペン Tobal ビツール麻酔下にて, 胃幽門輪より 1cm の所から口側にむかい, 大彎側に 3cm 間隔で銀針双極電極を 4 個縫着固定し, 次の 3 群を作成した.

- a. TTX 単独投与群
- b. 幹迷切 (TV) 犬に TTX を投与した群
- c. TTX 投与後にワゴスチグミンを投与した群

これら 3 群の筋電図を経時的に観察・記録し, 放電間隔および伝播速度 (幽門洞部の 2 個の電極間) について分析した. なお TTX は $10\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注, ワゴスチグミンは $0.05\text{mg}/\text{kg}$ を静注した.

成績

a 群: 代表例についてみると, 放電間隔は TTX 投与直後より延長しその傾向は 60 分後まで持続

した. また伝播速度は TTX 投与直後より遅延し, その傾向は 60 分後まで持続した (図 1a). 放電間隔と伝播速度の TTX 投与前の値をそれぞれ 1 とした時の各時間の値を相対値にて表わし, 3 頭の平均の値と比べてみても同様の傾向が得られた.

b 群: 代表例についてみると, 放電間隔は TTX 投与直後より延長し, その傾向は 60 分後まで持続した. 伝播速度は TTX 投与直後より遅延しその傾向は 60 分後まで持続した (図 1b). a 群と同様に相対値の平均と比較しても傾向に変わりはないかった.

c 群: 代表例についてみると, 放電間隔は TTX 投与により延長し, ワゴスチグミンを投与してもその傾向は変わらない. 伝播速度は TTX 投与により遅延していたものがワゴスチグミン投与により直後より促進し, 20 分後より再び遅延し始めた (図 2). 相対値の平均値と比較しても同様の傾向があった.

まとめ

TTX 投与により正常犬胃筋電図で放電間隔は投与直後より延長し, 伝播速度は投与直後より遅延した. これは胃の蠕動運動の減弱と考えられる. これまで *in vitro* の実験では平滑筋は TTX の影響をあまり受けない. また筋状片に神経を付けた状態で実験すると効果はあったとの報告もある (Michael, 1967). 今回の我々の *in vivo* の実験では成績で述べたごとく TTX の効果を認めた.

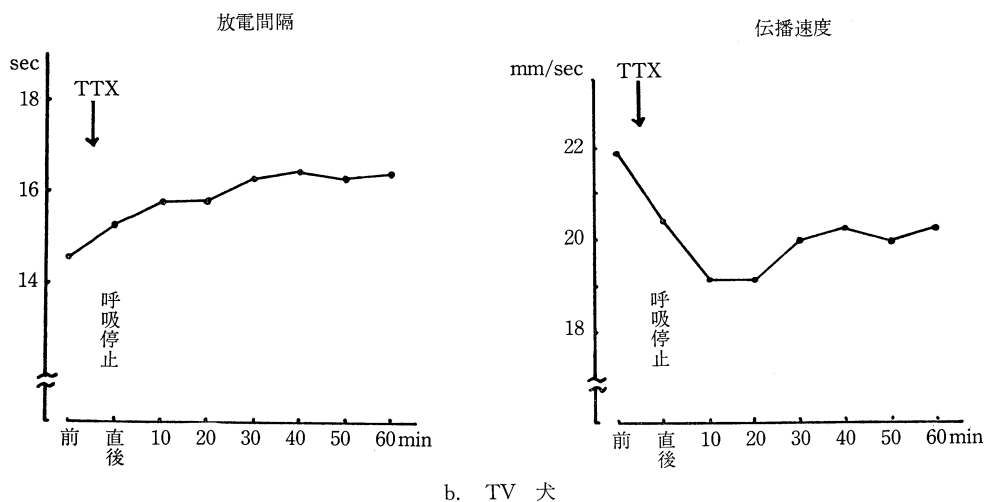
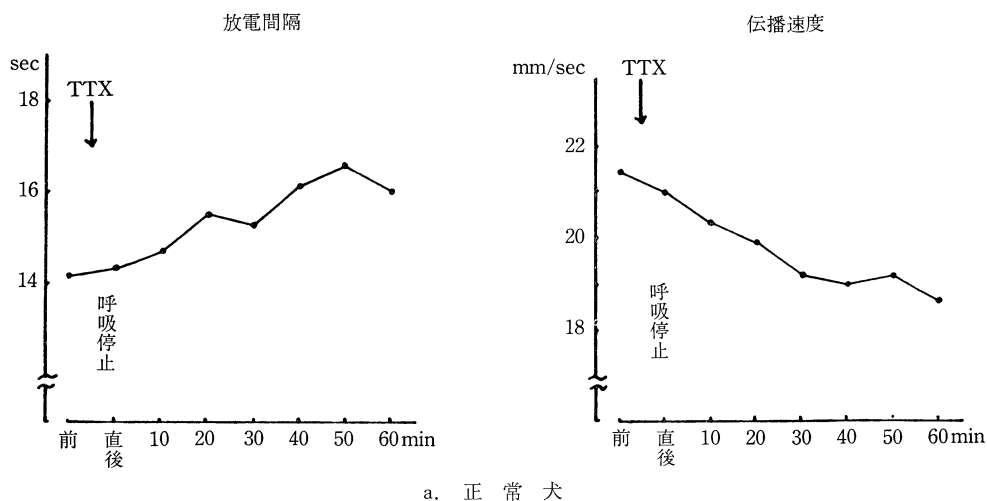


図 1. a. 正常犬の TTX 静注時の筋電図の経時的変化 b. TV 犬の TTX 静注時の筋電図の経時的変化

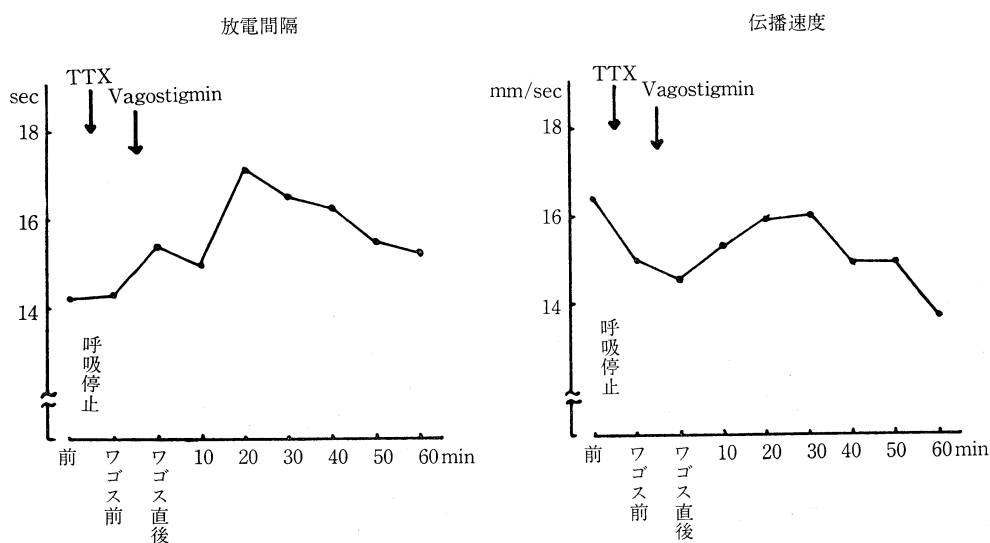


図 2. TTX 静注後, ワグチスグミン静注時の経時的変化

これは TTX が平滑筋に直接作用するのでなく神経を介して作用する為と推察する。

TV 犬に対しても同様に TTX 投与により放電間隔の延長、伝播速度の遅延という結果が得られた。これは内臓神経、壁神経叢など innervat された神経を介して作用している為と推察する。

TTX 投与後にワゴスチグミンを投与すると伝播速度が促進した。これは TTX の作用があくまでも自律神経への作用であって、神経筋接合部でのワゴスチグミンの抗コリンエステラーゼ作用が

優位であった為と考えられる。

文 献

- 1) Gershon, M.D. (1967). Effects of tetrodotoxin on innervated smooth muscle preparations. *Br. J. Pharmac. Chemother.* **29**: 259-279.
- 2) 市河三太 (1972). 消化管を中心とした平滑筋の slow wave について. 日平滑筋誌 **8**: 16-31.
- 3) 宮崎英策, 藪 英世, 砂野 哲 (1971). 平滑筋の興奮と収縮. 日平滑筋誌 **7**: 83-97.

胃幽門洞部刺激による胃体部運動促進反射

広島大学医学部 第二生理学教室
溝 西 佐

胃の内容量が減少すると、胃壁は収縮するが、receptive relaxation と同様に、このときも外来神経が関係しており、外来神経の切断により胃壁の収縮の抑制が生じ、内圧の下降が認められる (溝西と銭場, 1979)。今回、胃内容量の減少にともなう胃壁の収縮が、外来神経を介して反射的に起ることを明にするために、胃内容量を減少したときの迷走神経幽門洞枝の求心性放電を記録し、胃幽門洞部と胃体部との間に成立する反射を追及した。

実験方法

ネンブタール麻酔下にイヌの胃を用いて、1) 1本の迷走神経幽門洞枝の切断末梢側を tease して、小さい神経束に分けて、幽門洞部の内容量を減少させたときの放電を記録した。2) 胃の外来神経をできるだけ傷付けない様に幽門洞部と胃体部とに分け、それぞれ小胃を作り、十二指腸側および口側からバルーンを挿入して、幽門洞部および胃体部の内圧を測定した。幽門洞部の内圧はバルーン内に入れた内容を排出することによって減少させた。迷走神経幽門洞枝の刺激はその切断中枢端を電氣的に刺激した。

実験成績

- 1) 迷走神経幽門洞枝の切断末梢側からの放電

は自発放電があるものと、認められないものとが観察された。幽門洞部の内圧を上昇すると、放電頻度が増加する神経束と、放電頻度を減少するものとが認められた。一方、幽門洞部の内圧を低下させると、幽門洞枝の放電頻度を増加するものと減少するものとが認められた。これら内圧の変化に対して、何らの放電変化も示さない神経束も認められた。

2) 胃体部と幽門洞部に分けた動物で、幽門洞部の内圧が約 400 mmH₂O、胃体部の内圧が 300 mmH₂O になるように内容を注入して、それぞれの運動が安定したのち、幽門洞部の内圧を減少させると、胃体部の内圧は上昇した (図 1A)。この胃体部の内圧上昇は、幽門洞部の内圧を減少している間持続した。幽門洞部の内圧をもとに戻すと、安静時の内圧に戻った。この反応は橋-延髄間切断後でも、C₁・C₂ 間切断後でも生じた。また、C₁・C₂ 間および内臓神経切断後でも、C₁・C₂ 間および迷走神経切断後でも生じ、いずれか一方の外来神経が残っていれば、この反応は認められたが、両側迷走神経および内臓神経の切断後は消失した。

迷走神経幽門洞枝の 1 本を切断し、その中枢側の電気刺激により、胃体部および幽門洞部の運動促進が認められた (図 2A)。この反応も、橋-延髄間および C₁・C₂ 間切断後にも生じ、また、橋-延髄間および迷走神経の他の胃枝の切断後でも認

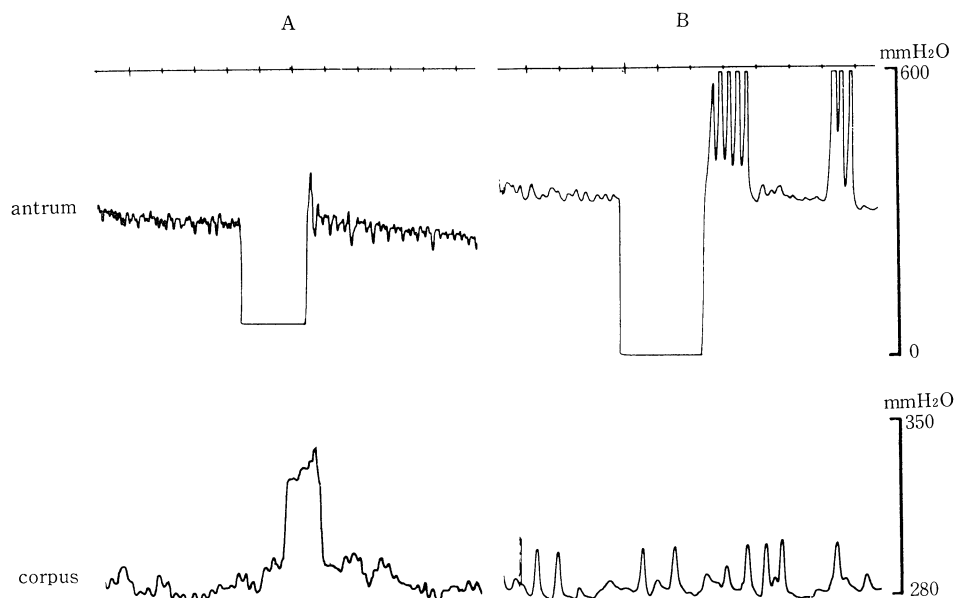


図 1. 胃幽門洞部の内圧減少による胃体部の反応

A : 外来神経無傷 B : 迷走, 内臓両神経切断後

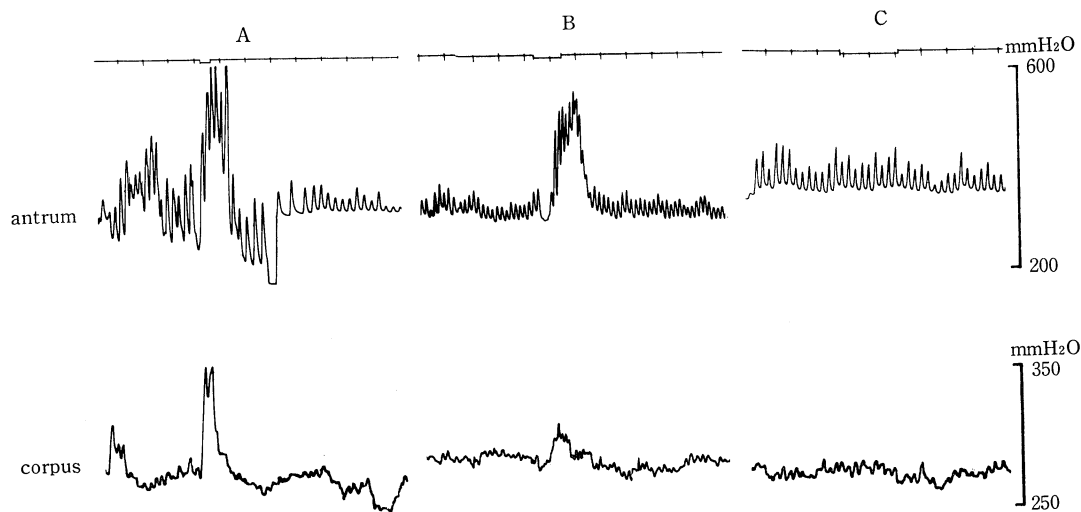


図 2. 迷走神経幽門洞枝切断中中枢刺激による胃幽門洞部および胃体部の反応

A : 対照 B : 内臓神経切断後 C : 両側迷走神経を頸部で切断後シグナル刺激

められた。この反応は atropine 静注後でも認められたが、両側迷走神経を頸部で切断した後は消失した。

考 察

迷走神経胃枝の求心性放電は胃の収縮時や内容を減少させた場合に増加することが認められてい

る (Leek, 1969; Harding & Leek, 1971). Leek (1971) たちはこれを tension receptor の後放電であると言う。しかし、この電位が tension receptor の後放電ではなくて、tension off receptor であると考えられる。本実験でも内圧を下降したとき増加し、内圧を上昇させると減少する神経線維が認められることから tension off receptor の存在を

示唆している。

胃の促進反射は粘膜の軽い刺激や内圧の緩徐な上昇により認められている(錢場ら, 1957; Andrews *et al.*, 1980). これらは胃-胃促進反射が存在することを示すが, 胃の内圧の下降により胃体部の運動が促進することは新たに促進反射が存在することを示しており, 胃内容の排出に関する反射と考えられる。

文 献

Andrews, P.L.R., Grundy, D. and Scratcherd, T. (1980). Reflex excitation of antral motility induced by gastric distension in

the ferret. *J. Physiol.* **298**: 79-84.

Harding, R. and Leek, B.F. (1971). The location and activities of medullary neurones associated with ruminant forestomach motility. *J. Physiol.* **219**: 587-610.

Leek, B.F. (1969). Reticulo-ruminal mechanoreceptors in sheep. *J. Physiol.*, **202**, 585-609.

溝西 匠, 錢場武彦 (1979). 胃内圧変化に及ぼす神経要素遮断の影響. 自律神経 **16**: 215-221.

錢場武彦, 三島久人, 平岡 達, 岡本満男, 後藤敏一, 佐々木弘純 (1957). 迷走神経中枢端刺激による胃運動の促進に就いて. 広島医学 **10**: 665-669.

Kindling effect (燃えあがり効果) のネコ胃活動に及ぼす影響

鳥取大学医学部 第二生理学教室

藤 谷 嘉 子, 及 川 俊 彦, 細 貝 正 江
久 田 研 二, 斧 山 英 二

最近, kindling effect (燃えあがり効果) がてんかんの実験モデルとして確立されるようになった。これは, 脳を一定強度の電流で毎日くりかえし電気刺激しているうちに, 後発射などのてんかん様反応が増強され, はじめは限局性のてんかん様反応であったものがついには全身けいれんを起すようになることをいい, Goddard ら¹⁾の命名による。この現象は永続的で, 一旦 kindling effect が形成されると長い休止期間の後にも全身けいれんの反応形式が持続されるという。われわれは近年脳活動の胃機能に及ぼす影響を研究してきたが²⁾, kindling effect が胃活動に及ぼす特異な影響をネコにおいて観察し得た。さらに睡眠・覚醒リズムとの関連における胃活動の日内リズムへの影響を観測した。

対象および方法

kindling effect 形成前後の24時間ポリグラフィ-記録を得たのは, ネコ2匹においてであった。いずれも体重3kg前後の成猫であった。pentobarbital sodium 筋注麻酔下で無菌的に種々の慢性電極を埋込んだ。電気活動導出のため, 胃幽門部と十二指腸の前壁漿膜面にそれぞれ双極電極(200

μm 径のエナメル被覆ステンレス線, 極間2mm, 基盤より2mm突出)を埋込んだ。また収縮活動記録のため, 胃大彎より防水型 strain gauge を輪状筋収縮方向に縫着した。プレアンプ(日本光電製, RB-5型, -3dBが1.5~100Hzの周波数特性)からまたWheatstone橋を径て歪アンプ(日本光電製, RPF-5, DC)からポリグラフ(日本光電製, RM-85型)に導いた。これらの他に皮質脳波, 扁桃核脳波(5mm極間双極), 背側海馬脳波(扁桃核と同様), 頸筋筋電図および眼球運動図の慢性電極も埋込んだ。それぞれのコードは首輪につけた多極ソケットにつないだ。また胃収縮曲線は多ペンレコーダー(理科電機工業製)により6cm/時の記録もした。

1日1回(午後5~6時)餌付けをしたネコの手術1週間以上経た後, 無麻酔無拘束下の三昼夜連続ポリグラフィ-を行ない, 第3日目のデータのみを分析の対象とした。kindling effect 形成後も同様であった。

扁桃核に60Hz, 正弦波の単極定電流刺激(前頭洞に対し)を1日1回1秒間持続で行なった。刺激側の扁桃核後発射出現閾から始め全身のてんかん反応をおこすまで続け, 電流値をおとして関

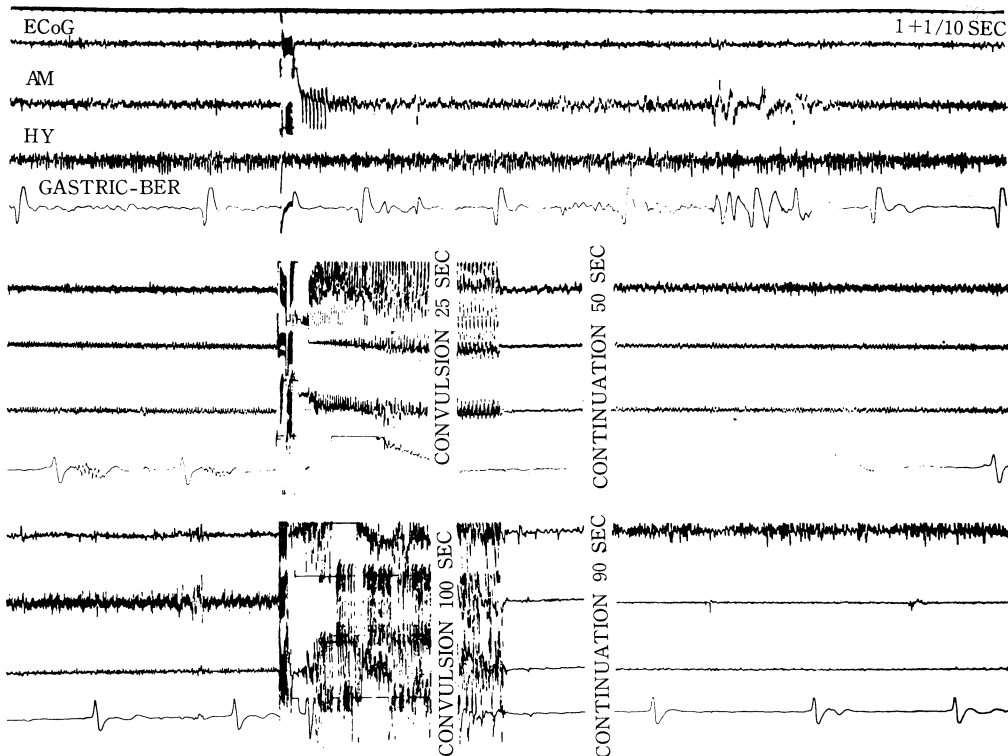


図 1. kindling effect 形成の経過におけるネコの胃 BER の抑制

上段：扁桃核 60 Hz 1 秒間刺激第 3 日目 ($700\mu\text{A}$)，中段：16 日目 ($500\mu\text{A}$)，下段：28 日目 ($100\mu\text{A}$)，kindling effect 形成。ECoG：皮質脳波，AM：扁桃核脳波，HY：背側海馬脳波，GASTRIC-BER：胃幽門部電気活動，時標：1+1/10 秒。

値測定にいたり，この段階を kindling effect 形成とした。

上記の脳波などの指標により，ネコの意識水準を行動覚醒期 (BW)，覚醒期 (W)，入眠期 (D)，軽徐波睡眠期 (LS)，深徐波睡眠期 (DS)，レム睡眠期 (REM) の 6 段階に分けた。胃の basic electric rhythm (BER) 間隔の統計処理は，ミニコンピュータ (HITAC-20) によった。

成 績

胃活動の日内リズムについては，前回発表³⁾と同様であった。扁桃核に毎日 1 回電気刺激を加え，扁桃核後発射 (図 1 上段) が大脳皮質や海馬に波及し全身けいれん発現にいたると (中段，下段) それ以上の間 BER 間隔が延長した。これらけいれんの持続時間と刺激後はじめて出現する

BER の潜時との間に有意の直線関係がみられた。なお kindling effect 形成はこのネコで 28 日目，他は 26 日目であった。kindling effect 形成後，食後期の平均 BER 間隔はそれぞれ 12.08 ± 2.30 ($\pm\text{S.D.}$)， 10.48 ± 2.05 秒であった。これらはそれぞれ形成前の 13.71 ± 1.03 ， 10.90 ± 1.22 秒に比し有意に短縮していた。睡眠・覚醒各段階でもほぼ同様であった (図 2)。

結 論

kindling effect を示したネコ 2 匹の食後期で，刺激開始以前に比しけいれん形成後の胃 BER 間隔は有意に短縮していた。また扁桃核刺激中のけいれん持続時間と BER 抑制時間とが有意に相関していた。

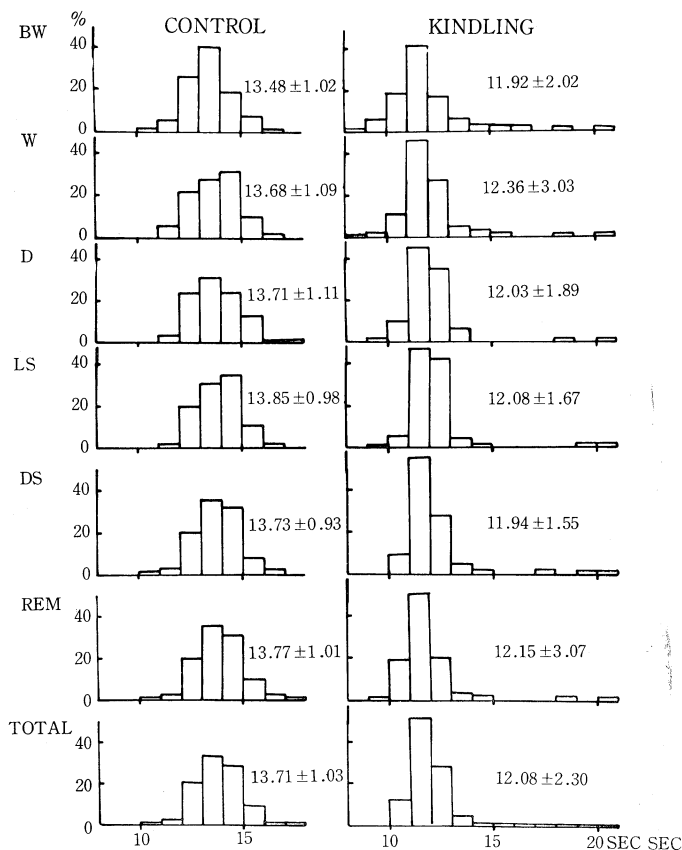


図 2. kindling effect 形成前後における胃の BER 間隔のヒストグラムと各睡眠・覚醒段階における平均値
一匹のネコの結果. 形成前 (CONTROL), 形成後 (KINDLING), 各段階の略称は本文参照, TOTAL: 食後期全体のデータ, 数字は BER の平均値 ± 標準偏差. 横軸: BER 間隔, 縦軸: 例数百分率. すべての意識段階で形成前値より形成後値が有意に短縮.

文 献

- 1) Goddard, G.V. *et al.* (1969). A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp. Neurol.* **25**: 295-330.
- 2) たとえば, 上浦木洋一 (1977). Circadian rhy-

thm in electrical activity and motility of the stomach and its relation to awake-sleep cycle in dogs. *Yonago Acta med.* **21**: 57-76.

- 3) 藤谷嘉子ら (1979). ネコの胃電気活動における日内リズムと覚醒・睡眠周期. *日平滑筋誌* **15**: 148-149.

ヒト卵管の電氣的・機械的活動に及ぼすカテコールアミンの影響

昭和大学医学部 第二生理学教室

石 浦 哲, 坂 井 泰, 市 河 三 太

緒 言

卵管収縮運動の調節は estrogen や progesterone

などの性ホルモンの他, catecholamine によっても影響を受けている. そこで今回は主にヒト卵管

膨大部の筋を使用し catecholamine の作用を検討した。膨大部は受精が行なわれる重要な部位であり、また卵管妊娠で最も多く着床の見られる部位でもある。

方 法

実験には、28～44 才の閉経前の正常性周期を有する成熟婦人 21 例の卵管を使用した。

GOF 麻酔下に ovarian cyst, myoma uteri corporis 等の卵管を摘出 24 時間以内に、卵管膨大部から縦走筋方向に長さ 1.5cm、巾 1.5mm の短冊状の筋条片を作成、37°C の Krebs 液中で収縮曲線を記録し、また sucrose-gap 法を用い電位の記録も行なった。尚、catecholamine は、 10^{-6} ～ 10^{-5} g/ml の濃度のものを主に用いた。

結 果

Noradrenaline (以下 Nad と略す) 10^{-6} g/ml の作用により自動収縮は抑制され、筋緊張も減少した。Nad による自動性収縮の抑制は、収縮曲線の面積を測定すると投与 5 分後に 20～50%、10 分後に 30～60% 抑制された。また、収縮頻度も作用後 5～10 分において 20～50% 抑制された。

Isoproterenol (以下 Iso と略す) 10^{-6} g/ml を作用させると Nad と同様に筋緊張並びに収縮頻度の減少などを示したが、抑制作用は Nad より著明であった。

Adrenaline (以下 Ad と略す) 10^{-6} g/ml では、投与後一過性の筋緊張の上昇及び頻度の増加が見られたが、その後筋緊張の減少、頻度の減少が見られた (図 1)。

なお、 10^{-8} g/ml では、三者共に余り強い抑制作用はみられなかった。

α 遮断剤である Phentolamine 10^{-6} g/ml 投与により筋緊張の増加及び収縮頻度の増加が見られる。Phentolamine 10^{-6} g/ml 投与後 Ad 10^{-6} g/ml を作用させると、筋緊張の上昇及び頻度の増加という作用は遮断されるが、その後に続く収縮抑制作用は遮断されなかった。

また、Phentolamine 10^{-6} g/ml 作用後、Nad の収縮抑制作用は遮断されなかった。同様に Iso の収縮抑制作用も遮断されない。

β 遮断剤である Propranolol 10^{-6} g/ml により筋緊張及び収縮頻度の増加が見られるが、Iso の収縮抑制作用は遮断された。しかし、約半数近くの例に於て、Iso の収縮抑制作用が遮断されないものも存在した (図 2)。これらについては、今後さらに検討を加えて行きたい。

TTX 10^{-6} g/ml によって、機械的並びに電気的活動はほとんど影響を受けなかった。このことから、これらの現象には神経要素の関与が少ないと考えられる。

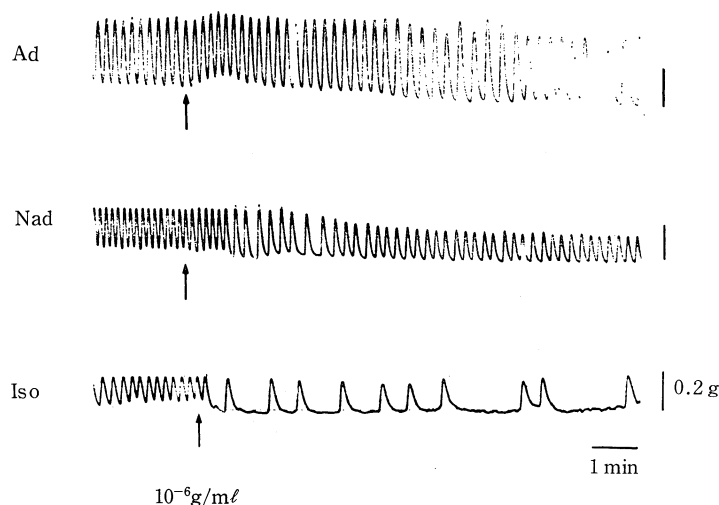


図 1. Adrenaline (Ad), Noradrenaline (Nad), Isoproterenol (Iso) のヒト卵管膨大部に及ぼす作用

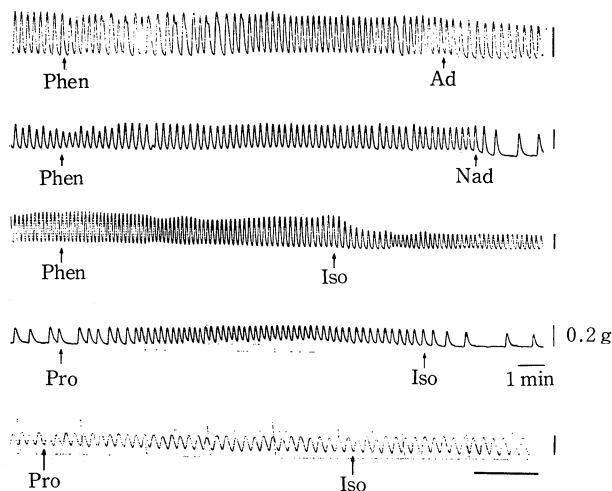


図 2. 遮断薬と catecholamine の作用
Phentolamine (Phen), Propranolol (Pro)

結 論

Nad は卵管膨大部に対し β 作用を示し、収縮を抑制させるが、一部一過性の α 作用により収縮の亢進を示すものもある。

Ad は α 作用の他に β 作用も有し、 α 作用により収縮の亢進、 β 作用により収縮の抑制をきたす。

Iso は β 作用を示し、収縮を抑制させるが、約半数の例に於て、 β 遮断剤で抑制現象が遮断されなかった。

文 献

- 1) Coutinho, E.M., Maia, H., and Filho, J.A. (1970). Response of the human fallopian tube to adrenergic stimulation. *Fertil. Steril.* **21**: 590.
- 2) 齊藤真一, 守 和子 (1979). 家兎卵管組織における catecholamine の推移について. 日不妊会誌 **24**: 70.
- 3) Nakania, H. and Wood, C. (1968). Effects of adrenergic blocking agents on human fallopian tube motility in vitro. *J. Reprod. Fert.* **16**: 21.
- 4) Lindblom, B. Ljung, B. and Hamberger, L. (1979). Adrenergic and novel non-adrenergic neuronal mechanisms in the control of smooth muscle activity in the human oviduct. *Acta. Physiol. Scand.* **106**: 215.

1) Coutinho, E.M., Maia, H., and Filho, J.A.

モルモット精囊輪走筋の電氣的及び機械的活動性と薬物効果

山口大医学部 第一生理学教室
大 川 博 通

モルモット精囊輪走筋の電氣的及び機械的活動性とそれらに対するカテコールアミンや各種遮断剤の効果を調べ、精囊輪走筋に対する神経支配の様式について検討を加えた。

方 法

摘出精囊から輪走筋方向に長さ 3-4 mm, 巾約 1 mm の標本をつくり、張力を測定した。また、微小電極を用いて、細胞内誘導により電氣的活動性を記録した。

結 果

1. 機械的活動と薬物効果 輪走筋標本は、正常液中において自発性収縮を示した。その頻度は2.7/分であった。この収縮は twitch 様の収縮であった。パルス巾の短い (0.1 msec 以下) の反復刺激により同様の収縮がえられる。自発性収縮頻度はアドレナリン・ノルアドレナリンによって増加し、チラミンによっても増加した。イソプレナリン・オルシプレナリンも同様に促進効果を示した。アドレナリンの促進効果は、フェントールアミンやフェノキシベンザミンなどによって抑制されたが、プロプラノロール中では消失しなかった。反復刺激による収縮は TTX・ヨヒンビン・フェントールアミンなどによって抑制されたが、フェノキシベンザミン中では一部の抑制がみられた。

2. 電気的活動性と薬物効果 精囊輪走筋の膜電位は約 50 mV で、自発性の促進性接合部電位 (EJP) があり、大きなものでは十数 mV のものもみられたが、平均 2.6 mV であった (図 1)。また、その頻度は標本による変動が大きかった (平

均 27/分)。プラトー相にスパイクのある自発性活動電位もみられ、この活動電位は twitch 様の収縮と対応している。パルス巾の短い (0.2-0.3 msec) 反復刺激 (field 刺激) により EJP が発生した。高頻度 (4-6 Hz) の刺激では Summation とスパイクの発生がみられる。活動電位発生の閾値は 16-20 mV であった。また、 EJP_n/EJP_1 の比は 1.0 から 2.5 程度であった。Summation の割合は、2 Hz では 2.8 mV/sec、5 Hz では 11.4 mV/sec と高頻度になる程大きかった。自発性 EJP はフェントールアミン (10^{-5} g/ml) で消失した。evoked EJP は TTX (10^{-6} g/ml)・ヨヒンビン (10^{-5} g/ml) によって消失した (図 2)。一方、evoked EJP はフェントラミンによって抑制されたが、プロプラノロール (10^{-5} g/ml) は無効であった (図 2)。ジベナミン (10^{-5} g/ml) では遮断することができなかった。

自発性活動電位の発生はアドレナリン (10^{-6} g/ml)・ノルアドレナリン (10^{-6} g/ml) 中ではその頻度が増加し、アドレナリンによってプラトー相の延長がみられた。

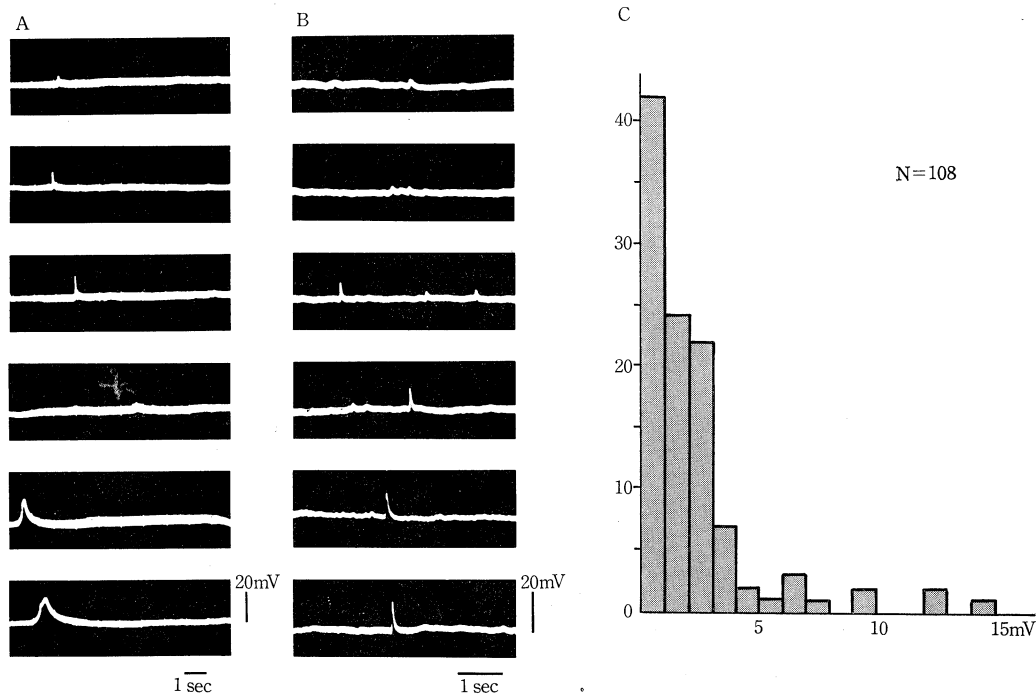


図 1. モルモット精囊輪走筋の自発性促進性接合部電位 (EJP)
A, B はことなった細胞からえられた EJP. C は EJP の大きさの分布

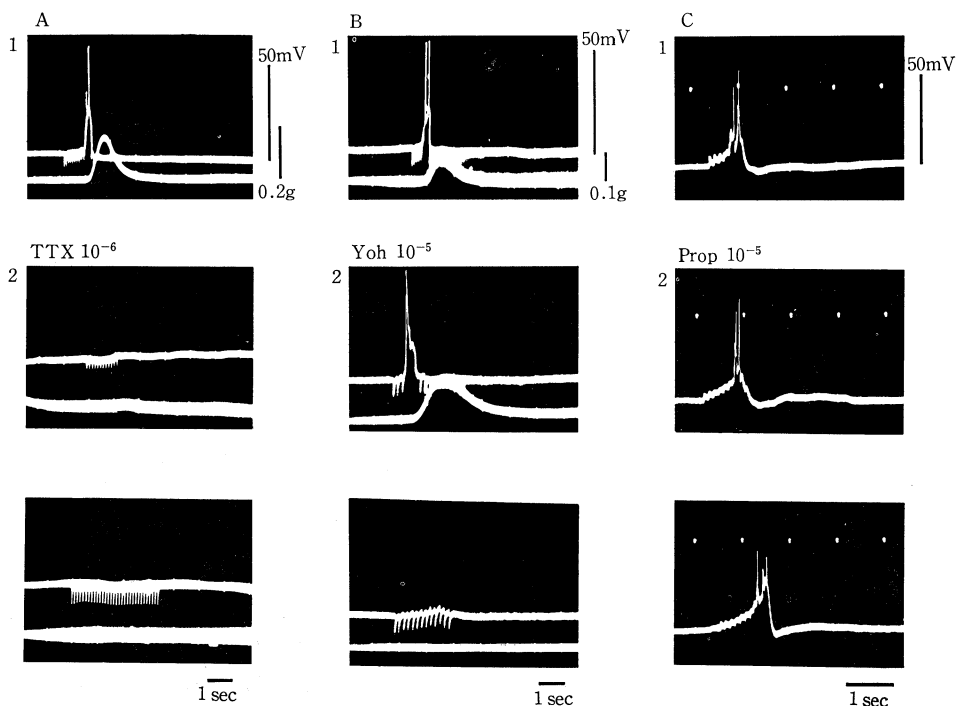


図 2. Evoked EJP と活動電位に対する遮断剤の効果

A: 1はコントロール (下段は張力を示す). 2は TTX 10^{-6} g/ml 中. B: 1はコントロール. 2はヨヒンビン 10^{-5} g/ml 中. 上 (10分後). 下 (20分後). C: 1はコントロール. 2はプロプラノロール 10^{-5} g/ml 中. evoked EJP は抑制されない.

考 察

精囊輪走筋がみられる自発性収縮は、カテコールアミンによって、頻度大きさが共に増強された。アドレナリンの増強作用に対する遮断効果はフェントールアミンにおいて著明であった。チラミンもまた自発性収縮の頻度を増強する。反復刺激による twitch 様収縮は TTX・ヨヒンビン・フェントールアミンによって抑制された。これらの薬物効果やチラミンによる神経末端からのアドレナリン性伝達物質放出の増強が予期されることから、アドレナリン性支配が考えられる。イソプレナリンの効果は複雑であった。一方、同様の結果が電気的活動性もみられた。自発性 EJP の大きさや分布は輪精管平滑筋のものと類似しており、フェントールアミンにより消失した。evoked EJP に対する各種遮断剤の効果も、機械的活動性での結果と一致した。これらの結果は、輪走筋に対して、 α -促進性のアドレナリン性神経支配が存在することを示すものと思われる。

文 献

- 1) Burnstock, G. & Holman, M.E. (1961): The transmission of excitation from autonomic nerve to smooth muscle. *J. Physiol.* **155**: 115-133.
- 2) Burnstock, G. & Holman, M.E. (1962): Spontaneous potentials at sympathetic nerve endings in smooth muscle. *J. Physiol.* **160**: 446-460.
- 3) Burnstock, G. & Holman, M.E. (1964): An electrophysiological investigation of the actions of some autonomic blocking drugs on transmission in the guinea-pig vas deferens. *Brit. J. Pharmacol.* **23**: 600-612.
- 4) Kajimoto, N., Kirpekar, S.M. & Wakade, A.R. (1972): An investigation of spontaneous potentials recorded from the smooth-muscle cells of the guinea-pig seminal vesicle. *J. Physiol.* **224**: 105-119.
- 5) Spedding, M. & Weetman, D.F. (1972): The presence of β -adrenoceptors in the guinea-pig seminal vesicle. *Brit. J. Pharmacol.* **45**: 21-28.

輪精管平滑筋の膜イオン電流に対するカテコールアミンの作用

東北大学医学部 第一内科学教室

三 又 知 文

東北大学医学部 応用生理学教室

猪 又 八 郎

アドレナリン作動性神経筋標本の代表であるモルモット輪精管組織には、 α と β の両受容体が存在するといわれている^{1,2)}。今回、この組織を用いて、ノルアドレナリン (NA) とイソプレナリン (ISO) のこの筋細胞膜に対する作用機序を、二重蔗糖隔絶法電圧クランプにより得られる Ca と K の二つのイオン電流を対象にして分析し、比較を試みた。

方 法

主に約 400g のモルモットを使用し、摘出した輪精管組織より、縦走筋層を剝離し、巾約 300 μ m、長さ 8mm の筋標本を作成して用いた。両

側の蔗糖液により囲れた node 巾を占める膜全容量は平均 0.6 μ F で、一般に我々が結腸紐で得られる値に比べるとはるかに大きい。NA および ISO の濃度は主として 5×10^{-6} g/ml を用いた。使用した栄養液は Krebs \cdot HCO₃ 液 (ただし Ca²⁺ 濃度, 2.5 mM, K⁺ 濃度, 5.9 mM) である。

結 果

(1) 電流クランプ下では、正常 Krebs 液で記録される静止電位は平均 -37.7 ± 1.8 mV ($n=26$) を示し、外向き電流により誘発されるスパイクの高さは平均 47.3 ± 2.1 mV ($n=30$) であった。NA 投与により膜電位は一過性の群発スパイク放電と

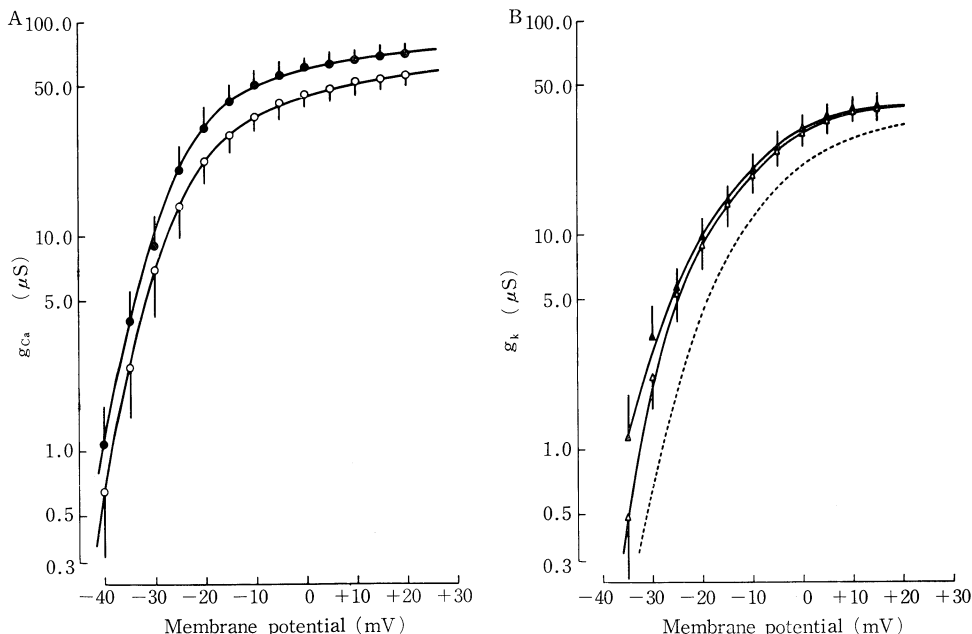


Fig. 1. Effects of noradrenaline on relation between membrane potential and chord conductance for Ca current (A) and K current (B). In A, open circles: g_{Ca} before application of noradrenaline; filled circles: g_{Ca} after application of noradrenaline. In B, open triangles: g_K before application of noradrenaline; filled triangles: g_K after application of noradrenaline. All data points are means, and vertical bars, one S.E. of means. Both A and B, from seven preparations.

これに続く膜抵抗の減少を伴った平均 5~10 mV に及ぶ脱分極がみとめられる。これに対して ISO は静止電位および外向き電流により誘発されるスパイクの形状に優位な変化を与えなかった。

(2) 電圧クランプ下では、脱分極パルスによって一過性内向き Ca 電流 (I_{Ca}) とこれに続く外向きの速い K 電流 (I_{K1}) と遅い K 電流 (I_{K2}) を発生する。 I_{Ca} については、NA により最大 I_{Ca} が約 25%, コードコンダクタンス (\bar{g}_{Ca}) が約 15% のそれぞれの増大がみられた (図 1A)。しかしこのイオンの逆転電位 (E_{Ca}) の値には変動はみとめられなかった。K 電流については two step 法の適用により、即時 tail 電流を指標にしてしらべてみると、このイオンのスローコンダクタンス (G_{K1}) が増加する傾向を示したのに対して G_{K2} は殆んど変らなかった。さらにこの方法で求めた K イオンの逆転電位および最大コードコンダクタンスは NA により殆んど影響を受けなかった (図 1B)。これに対して、ISO の投与により最大 I_{Ca} の減少と E_{Ca} の負性移動がみとめられ、さらに G_{K1} および G_{K2} はともに増大する傾向があることが明らかにすることができた。

考 察

モルモット輸精管平滑筋組織において、カテコールアミン受容体反応に対するイオン機構の説明は、従来薬物収縮反応から検討を加えた報告が殆んどであり、電気生理学的方法を用いて、膜レベルでこれらのイオン機構を解析した報告は少ない³⁾。すでにこの筋細胞の興奮のイオン機序につ

いて電圧クランプ法により、膜イオン電流の性質が明らかにされてきているが^{4,5)}、今回このイオン電流のパラメータを用いて、NA の α 興奮作用には Na または Cl イオンの透過性上昇による推定される膜の脱分極と、 \bar{g}_{Ca} 上昇に伴う Ca 電流の増大が主要なイオン調節機構として働いていることが証明された。一部の報告で指摘されている g_K の積極的な関与はみとめられない。これに対して β 抑制作用は Ca 電流のカイネティクスの変化によることよりも g_K の上昇が大きな原因と推定される。

文 献

- 1) Holman, M.E. and Jowett, A. (1964). Some actions of catecholamines on the smooth muscle of the guinea-pig vas deferens. *Austral. J. exp. Biol.* **42**: 40-43.
- 2) Takagi, K. and Takayanagi, I. (1965). β -Adrenergic receptor on the vas deferens of the guinea-pig. *Nature* **206**: 308-309.
- 3) Magaribuchi, T., Ito, Y. and Kuriyama, H. (1971). Effects of catecholamines on the guinea-pig vas deferens in various environments. *Jap. J. Physiol.* **21**: 691-708.
- 4) Inomata, H. and Kao, C.Y. (1975). Ionic currents in the smooth muscle cells of the longitudinal layer of the guinea-pig's vas deferens. *Jap. J. Pharmacol.* **25**: 32P.
- 5) 猪又八郎, 丸山芳夫, 鈴木泰三 (1978). 輸精管平滑筋の 2 個陽イオン電流の定常状態の不活性化について. 日本生理誌 **40**: 304-305.

イヌ胆嚢条片運動について

弘前大学医学部 第二外科学教室

原 田 正 夫, 杉 山 謙, 唐 牛 忍
羽 田 隆 吉, 小 館 昭 示

われわれはこれまで胆嚢運動観察の一方法としてイヌおよびヒト胆嚢を用い、胆嚢頸部、体部、底部より縦軸方向条片を採取し超生体実験を行ってきた (原田, 1979; 杉山ら, 1979, 1980)。今回はイヌ胆嚢を用い同様の方法で輪状方向条片運

動を観察し、縦軸方向条片運動と比較検討し若干の知見を得たので報告する。

実験方法

縦軸方向条片は肝への付着反対側面における縦

軸方向同一直線上で胆嚢頸部、体部、底部より生体長 $15 \times 5 \text{ mm}$ の大きさで採取した。一方輪状方向条片は同部の輪状方向で同じ大きさに採取した。

これらの条片を 36°C に保たれた恒温槽の chamber 内にセットした後、一定の負荷をかけ force transducer に接続、さらに pen recorder に導いて等尺性収縮による胆嚢条片運動を持続的に記録観察した。灌流液は酸素で飽和した Tyrode 液を用い、薬剤使用の際は灌流を中止し、薬剤を直接 chamber 内に注入した。

実験結果

縦軸方向および輪状方向条片運動は緊張性収縮と律動性収縮とによって営まれており、それらは4時間前後で最も安定していた(原田, 1979; 原田ら, 1980)。したがって縦軸方向および輪状方向条片運動の比較検討および薬剤投与の時期は実験開始後4時間目とした。

まず緊張性収縮では、縦軸方向条片の頸部、体部、底部に差がなく、輪状方向条片の各部もほぼ同じであった。しかし輪状方向条片の各部の平均は、縦軸方向条片のそれに比較し大であった。つぎに律動性収縮のすべての波の頻度および振幅は、縦軸方向条片と輪状方向条片で、および頸部、体部、底部で有意の差はみられなかった。し

かしながら振幅 0.1 g 以上の大きい波を主たる波と命名しこの波の出現例につき比較検討したところ、縦軸方向条片の頸部は同方向の体部、底部、および輪状方向条片の各部に比較し主たる波が優勢であった。

つぎに各種薬剤に対する反応をみる目的で消化管ホルモンおよびその類似物質をそれぞれ3種類の濃度で用いた。

最初に caerulein 投与例では縦軸方向および輪状方向条片ともいずれの濃度でも緊張性収縮力の増強がみられ高濃度ほど大であった。この際高濃度では律動性収縮の波形は失われるが低濃度ではほとんど変化はみられなかった(図1)。また caerulein 投与後の緊張性収縮力増強は、同一濃度では輪状方向条片は縦軸方向条片に比較し大であった。

つぎに tetragastrin 投与例では縦軸方向および輪状方向条片とも $600 \mu\text{g/dl}$, $50 \mu\text{g/dl}$ の濃度では緊張性収縮、律動性収縮ともさほど影響を受けなかった。しかし $200 \mu\text{g/dl}$ の濃度では縦軸方向および輪状方向条片ともに緊張性収縮と律動性収縮振幅の増強がみとめられた。このように tetragastrin 投与例では濃度により緊張性収縮および律動性収縮の増強がみとめられる場合とそうでない場合があり、至適濃度の存在が示唆された。

最後に secretin を 20 U/dl , 10 U/dl , 5 U/dl の濃

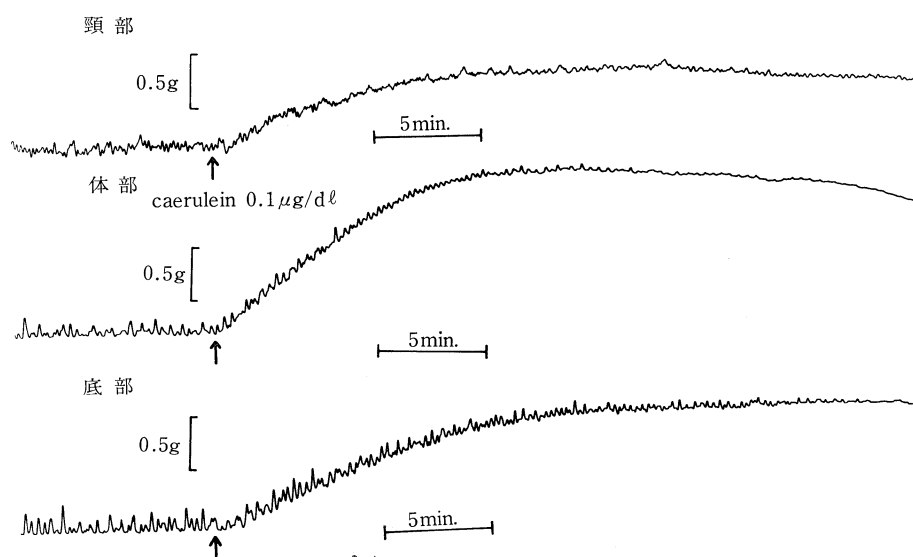


図1. 輪状方向条片の caerulein $0.1 \mu\text{g/dl}$ 投与例 (低濃度)

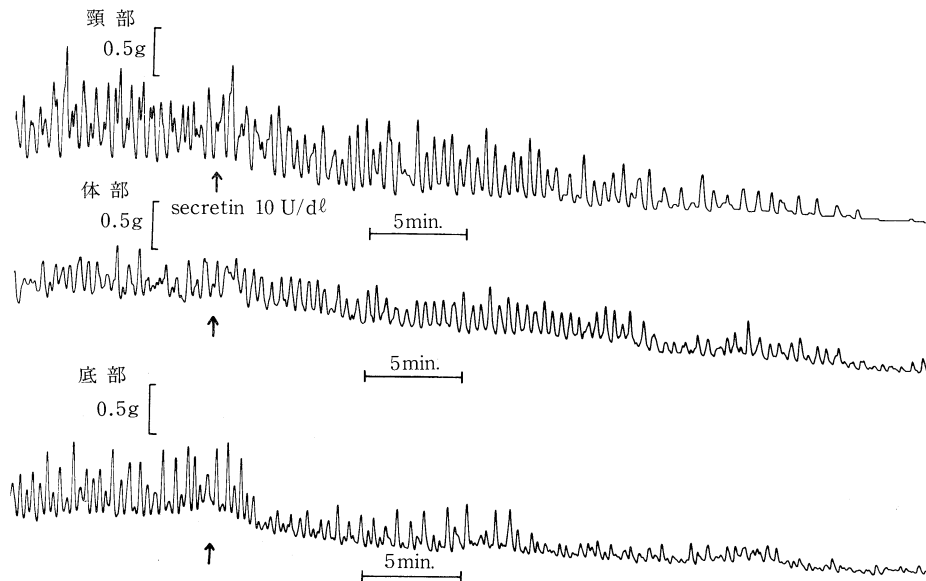


図 2. 輪状方向条片の secretin 10 U/dl 投与例

度で用いた。縦軸方向条片ではいずれの濃度でも緊張性収縮にもほとんど変化はなかったが、10 U/dl の濃度では明らかな律動性収縮の抑制がみられた。これに対し輪状方向条片ではそれぞれの濃度で緊張性収縮および律動性収縮の抑制がみられた (図 2)。

ま と め

イヌ胆嚢条片の運動様式は縦軸方向と輪状方向で異なるものと考えられた。また各種薬剤に対する反応も縦軸方向と輪状方向条片とで差異がみられた。このことより caerulein および secretin 投与後の胆嚢収縮および弛緩は縦軸方向より輪状方向の運動が強く関与しているものと推察された。

文 献

- 原田正夫 (1979). イヌ胆嚢条片運動について. 胆嚢条片運動に関する研究. 第 1 報 日平滑筋誌 15: 1-19.
- 原田正夫ら (1980). イヌ胆嚢条片運動について. 胆嚢条片運動に関する研究. 第 3 報 日平滑筋誌 16: 1-6.
- 杉山譲ら (1979). ヒト胆嚢条片運動について. 胆嚢条片運動に関する研究. 第 2 報 日平滑筋誌 15: 21-28.
- 杉山 譲ら (1980). ヒト胆嚢条片運動について. 胆嚢条片運動に関する研究. 第 4 報 日平滑筋誌 16: 7-12.

ヒ ト 胆 嚢 条 片 運 動 に つ い て

弘前大学医学部 第二外科学教室

杉 山 譲, 原 田 正 夫, 唐 牛 忍
羽 田 隆 吉, 小 沢 正 則, 小 野 慶 一

ヒト胆嚢条片運動では律動性収縮にさしたる差をみないものの、緊張性収縮に明らかな部位別差異をみとめている (杉山ら, 1979; 1980)。しかも

ヒト胆嚢条片運動では胆嚢壁の炎症の程度が問題となる。そこで今回はこの点を中心のべることにする。

実験材料および方法

対象は胆嚢結石症 46 例，無石胆嚢炎 3 例，その他疾患 14 例の計 63 例で，いずれも胆嚢摘除を受けたものである．標本採取方法ならびに実験方法などについては全て杉山ら (1979, 1980)，原田 (1979)，原田ら (1980) がのべた方法によった．

実験結果

胆嚢壁の炎症の程度を表 1 の如く分類し，その運動を比較した．まず緊張性収縮をもっとも大きな底部で grade 別にみると，grade 0 より III まで上から順序よくならんでおり，炎症の進行とともに張力は減弱した (図 1)．これにくらべ体部および頸部ではこれとほぼ同様の傾向を示すものの，時間によってはその位置をかえた．

ここで grade 0 の緊張性収縮を部位別にみると，全症例と同様底部でもっとも強く，ついで体部，

表 1 胆嚢壁炎症の程度

grade 0	正 常 例
grade I	軽度炎症例
grade II	中等度炎症例
grade III	高度炎症例

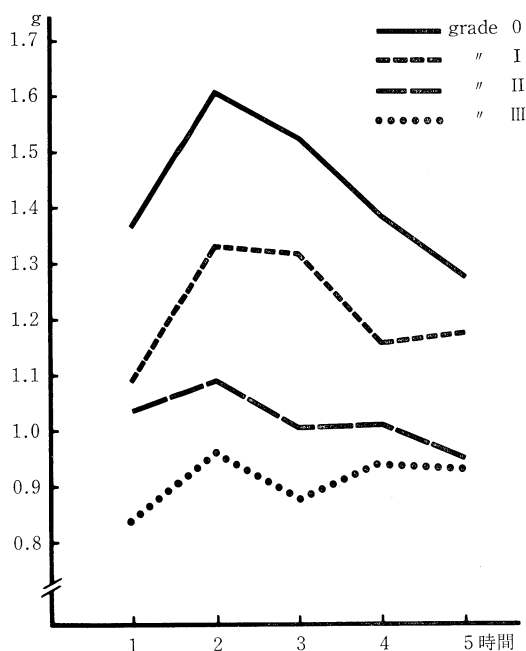


図 1. 緊張性収縮 (底部)

頸部の順で，grade I および II でも底部と体部の差が少なくなるものの，この傾向は保たれていた．しかし grade III になるとこの傾向は全く失われてしまい，炎症による胆嚢壁の荒廃がうかがわれた．一方，律動性収縮波の頻度を条片運動の安定期と考えられる 2 時間目に grade 別にプロットしてみた．これを頸部でみるとばらつきがあるものの grade 0 でもっとも多く，grade I, II, III と順次減少した．この傾向は底部および体部でも全く同様であった．また振幅を体部でみると，症例によるばらつきが多いものの grade I, II で大きく，例外的なものを除くと grade 0 および III では減少した．

ところで caerulein $1\mu\text{g}/\text{dl}$ 投与例では緊張性収縮力の増強と律動性収縮波の減弱がみとめられた．しかし例外的に律動収縮が増強したものもあった．最大収縮力の平均は薬剤投与前と同様底部，体部，頸部の順であった．しかし胆嚢壁の炎症の程度より検討するには例数も少なく，今後の問題であろう．

ま と め

ヒト胆嚢条片運動を胆嚢壁の炎症の程度より分類，検討した．まず緊張性収縮では grade 0 から II までの症例では底部でもっとも強く，ついで体部，頸部の順で，炎症が進むにつれてその張力は減弱する傾向にあった．この傾向は caerulein 投与後も同様であった．しかし grade III の高度炎症例では張力も弱く，この傾向は全く失われている．このことは胆嚢収縮能，すなわち胆嚢内容排出の主力が緊張性収縮と仮定した場合，炎症性胆嚢で収縮能が減弱するという臨床的データと一致する．

一方，律動性収縮についてみると波の頻度は胆嚢各部でほぼ同様で，炎症の進行とともに減少した．振幅は体部，底部に比較して頸部でやや大きく，さらに正常例よりある程度炎症の存在したものの (grade I, II) に大きい傾向にある．このことより胆嚢に炎症が存在する場合，胆嚢内容排出能が減退して内容のうっ滞が考えられ，さらに胆嚢壁の被刺激性が亢進しており，両者あいまって症状を一層増悪させる可能性を含んでいると推察される．

文 献

- 1) 杉山 譲ら (1979). ヒト胆嚢条片運動について—胆嚢条片運動に関する研究 (第2報)—, 日平滑筋誌 15: 21-28.
- 2) 杉山 譲ら (1980). ヒト胆嚢条片運動について—胆嚢条片運動に関する研究 (第4報)—, 日平滑筋誌 16: 7-12.

- 3) 原田正夫 (1979). イヌ胆嚢条片運動について—胆嚢条片運動に関する研究 (第1報)—, 日平滑筋誌 15: 1-20.
- 4) 原田正夫ら (1980). イヌ胆嚢条片運動について—胆嚢条片運動に関する研究 (第3報)—, 日平滑筋誌 16: 1-6.

イヌにおける胆嚢運動の映像工学的観察

弘前大学医学部 第二外科学教室

唐 牛 忍, 杉 山 譲

原 田 正 夫, 小 野 慶 一

胆汁の十二指腸内への排出機転において胆嚢運動は大きな役割を演じている。しかし胆嚢運動は複雑で不明な点が少ない。これまでの教室における胆嚢運動に関する一連の映像工学的観察から、胆嚢運動には部位別差異のあることが示唆されている。そこでわれわれはこの部位別差異を知る目的でイヌに胆嚢収縮剤を投与し、その後の経時の変化をX線学的に観察した。

実験方法

体重 6~15 kg の雑種成犬 38 頭を用い、sodium thiopental 静脈麻酔下に挿管、これをレスピレーターに接続した。ついで大腿静脈切開を加え、造影剤として 5% ブドウ糖と 30% biligrafin を 3 対 1 の割合で混合したものを一定速度で点滴静注した。胆嚢が充盈されたと考えられる 60 分後に開腹、胆嚢を露出し頸部、体部、底部の左右 2 点に 3~5 mmφ の薄い鉛円板を接着し、これを各部位の横径とみなした。また底部最頂点と頸部最下点に 1 個ずつ marker を接着しこれを長径とみなした。閉腹後、胆嚢収縮剤 caerulein を 0.3 μg/kg 投与し、90 分間にわたり観察した。caerulein 投与前の胆嚢映像面積、各部位横径および長径の測定値を 100 とし、投与後の経時の変化をそれぞれの百分率で表わした。

実験結果

1) 予備実験としてイヌ 16 頭を用い marker の接着部位、撮影体位、caerulein の投与経路、撮影

時間などについて吟味した。その結果、撮影体位としては側面撮影、caerulein の投与経路は静注法が適切と判断された。また撮影時間ははじめの 30 分間は変化が激しいため 1 分毎に、以後の 60 分間は変動幅が小さいため 5 分毎に撮影することにした。

2) 本実験 22 例中、分析可能な 20 例について検討したところ、定型例 (12 例) と非定型例 (8 例) の 2 群に分類できた。前者は、その面積推移曲線がすみやかな収縮と再充盈を示し、しかも 20

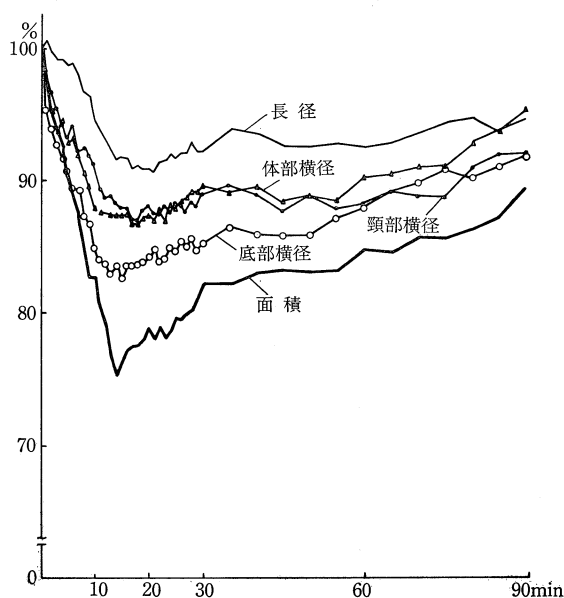


図 1. 定型例の面積と各部位横径および長径の平均値曲線

例の面積平均値曲線の信頼区間 ($m \pm SD$) 内を推移するものであった。後者は、その面積推移曲線において再充盈が不良な例や信頼区間から逸脱する例であった。

そこで面積と各部位との相関関係についてみると、定型例では底部横径の相関関係がもっとも強く、以下体部横径、頸部横径の順であった。一方長径は横径に比し相関関係は弱かった (図 1)。また非定型例では長径の相関関係が横径のそれより強かった。

3) 定型例の平均値より面積 (y) と各部の長さ ($x_1 \sim x_4$) を変数として回帰直線分析を行なった結

果、面積を以下のような 1 次式として表現することができた。

$$\text{頸部横径 } (x_1): y = 1.68x_1 - 68.1$$

$$\text{体部横径 } (x_2): y = 1.81x_2 - 80.0$$

$$\text{底部横径 } (x_3): y = 1.48x_3 - 45.4$$

$$\text{長 径 } (x_4): y = 1.83x_4 - 88.9$$

この回帰直線より求めた面積 (細線) と面積の実測値 (太線) とはよく近似している (図 2)。

結 論

胆嚢各部位に marker を接着し X 線上で観察する本法は胆嚢各部の運動の差異を知る上で極めて有用な方法であると考えられる。そして定型例の分析結果より、胆嚢収縮の主力は横径の縮小であり、各部位別では底部が最強で以下体部、頸部の順で、一方長径は横径に比し面積縮小に対する影響は少ないものと考えられた。

文 献

- 岩谷昭雄 (1977). ヒト胆嚢運動のグラフペンシステムによる映像計測について. 日消外会誌 10, 642-659.
- 工藤興寿 (1976). イヌにおける胆嚢運動の映像工学的観察. 日平滑筋誌 12, 25-36.
- 杉山 譲 (1972). ヒトにおける胆嚢運動の映像工学的観察. 日平滑筋誌 8, 55-70.
- 谷奥啓一郎 (1960). 胆嚢, 胆道系運動のレントゲンシネマトグラフィーおよび筋電図学的研究. 三重医学 4, 1838-1849.
- Bertaccini, G. (1970). Action of caerulein on the biliary system of the dog. Arch. int. Pharmacodyn. 183, 261-269.

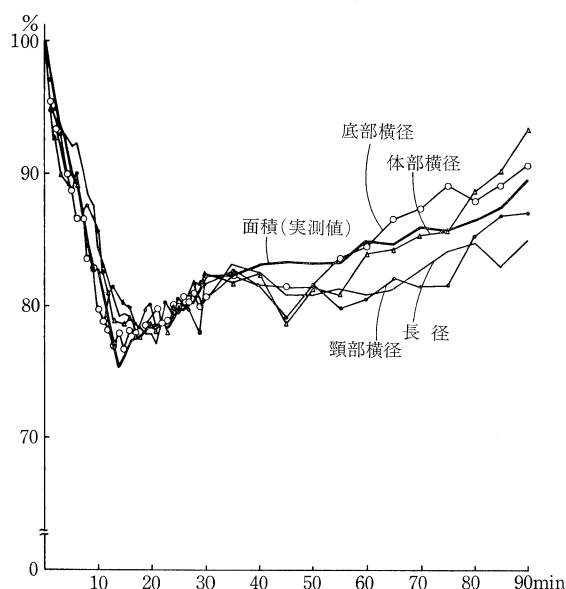


図 2. 面積の実測値 (太線) と各部位横径および長径の回帰直線より求めた面積 (細線)

空腹期における胆嚢の収縮運動

群馬大学医学部 第一外科学教室

高橋逸夫, 中屋光雄, 根岸 建

竹内真人, 伊藤 漸, 中村卓次

はじめに

消化管の収縮運動は近年意識下のヒトや動物で詳しく観察されるようになったが、胆嚢の収縮運動は胆嚢造影による観察を除き、生理的条件下で

の観察は極めて少ない。そこでわれわれは、意識下のイヌでその胆嚢収縮運動を測定し得る感度を有する force transducer を胆嚢に縫着し、長期連続してその収縮運動を観察した。本報告では空腹期における胃、十二指腸及び胆嚢の収縮運動を記

録し、極めて興味ある結果を得たので報告する。

方 法

実験には雑種成犬5頭を用いた。Nembutal 麻酔下に開腹し、われわれが作製した force transducer を胃幽門前庭部、総胆管開口部対側の十二指腸、及び胆嚢体部漿膜面に縫着した。force transducer の導線は一括して体外に引き出し、皮膚に固定した。一方 Silastic tube を superior vena cava に慢性留置した。術後2週間目から上記3ヶ所の収縮運動を昼夜連続して記録した。用いたホルモンは、合成 motilin 及び天然抽出 CCK である。これらは生理的食塩水に溶かし、Silastic tube を介して infusion pump を用いて静脈内に持続注入した。

結 果

空腹期には、胃及び十二指腸に 20.6~38.0 分持続する空腹期収縮が 59.1~85.2 分の間隔で出現した。それに伴い、胆嚢にも食後に認められる

最大収縮の平均 80% の収縮力をもち平均 23.1±3.05 分持続する緊張性収縮が認められた。この収縮は十二指腸の空腹期収縮よりも平均 0.5 分早く開始し、胃や十二指腸が最も強く収縮するいわゆる phase III の収縮時にはすでに収縮前の緊張に回復するという特長的なものであった(図 1)。

空腹期収縮は血中 motilin によって調節されることから、外因性に motilin を投与して胆嚢の収縮反応を観察した。合成 motilin 0.1~0.5 µg/kg-hr の投与により、胆嚢には自然に認められる緊張性収縮と同一の運動パターンの収縮運動が再現された(図 2)。

一方、CCK に対する胆嚢の反応は CCK の持続投与期間中収縮しており、これまでの諸家の報告と一致した^{1,2)}。

考 察

胆嚢が空腹期に収縮するという報告はない。force transducer を慢性縫着して観察すると、胆嚢は空腹期でも胃及び十二指腸の空腹期収縮に同

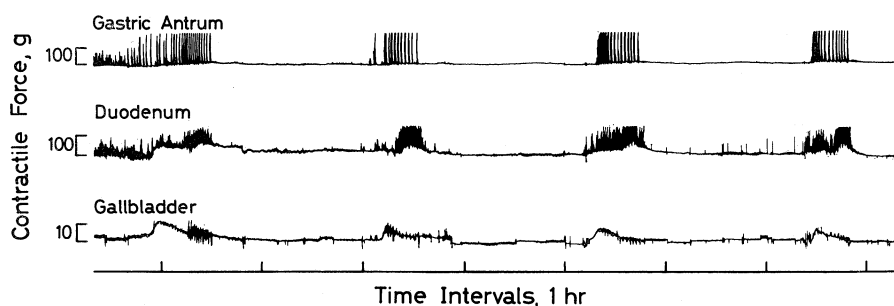


図 1. 空腹期 8 時間の変化。胃及び十二指腸の空腹期収縮に一致して胆嚢にも収縮運動が観察される。

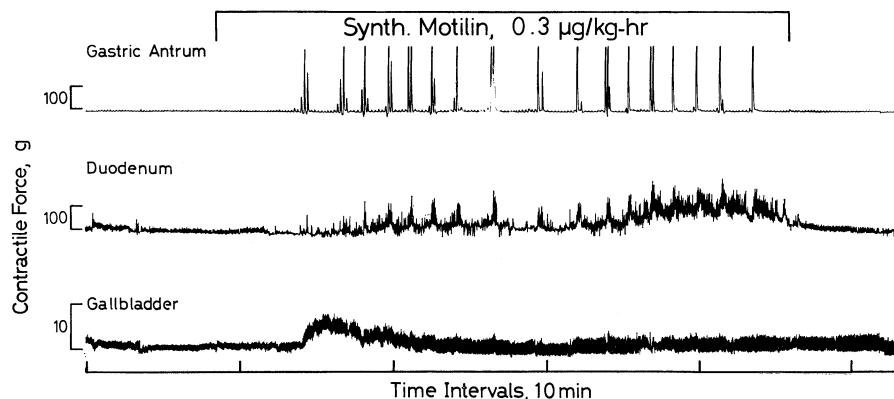


図 2. 合成 motilin 投与による胆嚢の変化

期して強い収縮運動を示し、これがまた、motilinの投与により再現された。胆嚢が収縮する時期の血中 motilin 濃度はその上昇過程にあり、血中濃度が最大に達した時には胆嚢はすでに弛緩しているという特長あるものであった。このことは、空腹期の胆嚢の収縮が motilin によって調節されているとは考えにくい点でもある。しかし、DiMagno³⁾は、イヌにおける空腹期収縮に一致して膵液や胆汁酸の分泌増加を認めており、空腹期の消化管の収縮運動が単に空腹期の唯一の活動ではないことを示していることから、今後大いに検討すべき点と思われる。

結 論

胆嚢外壁に force transducer を縫着することにより、意識下のイヌで空腹期に胆嚢の周期性収縮運動を確認した。即ち、胃及び十二指腸の空腹期収縮の初期に一致して、胆嚢が収縮することが判明した。さらに、合成 motilin 投与により、胆嚢に自然に出現する収縮運動と同様の収縮運動が誘

発された。空腹期の胆嚢の収縮運動には少なくとも motilin が重要な役割を演じていると考えられる。

文 献

- 1) Jones, D.T., Isaza, J. and Woodward, E.R. (1971). A new method for long-term measurement of gallbladder contraction in the conscious dog. *J. Surg. Res.* **11**: 187-190.
- 2) Jansson, R. and Svanvik, J. (1977). Effect of intravenous secretin and cholecystokinin on gallbladder net water absorption and motility in the cat. *Gastroenterology* **72**: 639-643.
- 3) DiMagno, E.P., Hendricks, J.C., Go, V.L.W. and Dozois, R.R. (1979). Relationships among canine fasting pancreatic and biliary secretions, pancreatic duct pressure and duodenal phase III motor activity-Boldyreff revisited. *Dig. Dis. Sci.* **24**: 689-693.

乳 頭 部 Sphincter Pressure の 測 定 と そ の 意 義

—— 雑種成犬による実験的研究 ——

兵庫医科大学 第一外科学教室

鈴木 栄太郎, 岡 本 英 三

桑 田 圭 司, 朱 明 義

はじめに

我々は胆石症に対し術中 pull-through 法により十二指腸, sphincter, 総胆管の各内圧測定を行い、sphincter の運動観察、付加 drainage 手術の適応決定などに生かしているが、今回基礎実験として雑種成犬を用い sphincter pressure (以下 S.P.) の測定を行ったので報告すると共にその意義につき検討を加えた。

対象並びに測定方法

体重 15~27 kg の雑種成犬 30 頭を用いた。24 時間絶食後、ケタラルール・サクシン麻酔下に挿管開腹し、胆嚢管より内圧測定用 tube を十二指腸まで挿入し引抜きにより各部位の内圧を測定す

るが、S.P. の得られた部位では tube を静止し sphincter の運動を観察した。圧測定終了後は十二指腸切開を行い旁乳頭粘膜下に 10% ホルマリン 0.5~1.0 ml を注入し慢性胆道狭窄を作製し、6 ヶ月後同様の方法で S.P. を測定し、さらに乳頭形成術を行い 2 週後に総胆管と十二指腸の同時内圧測定を行った。

測定機器

圧測定用 tube: polyethylene catheter, 長さ 100 cm, 外径 1.33 mm, 内径 0.76 mm, 受圧孔は径 0.76 mm の側孔とし、先端より 10 mm の位置に作製した。Transducer: Statham 社 Physiological Transducer P23-Db, Recorder: 日本光電製 Multi-

purpose Polygraph, Infusion Pump: Harvard 社
Truth type mode 1932, perfusion は 0.148 ml/min.
で行った.

結 果

図 1A の如く引抜きにより tube 受圧孔が十二
指腸から sphincter に位置すると高圧帯として捉
えられ、さらに律動的な収縮・弛緩運動を観察す

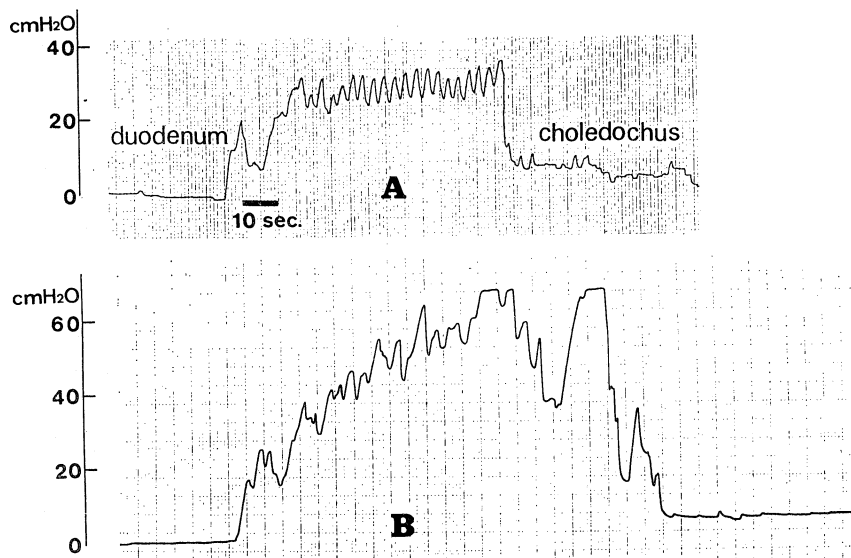


図 1.

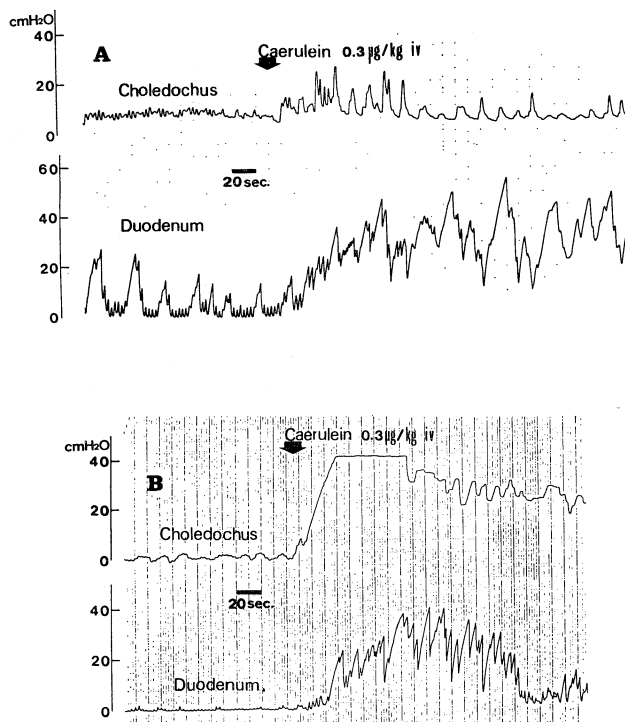


図 2.

ることが出来る。この律動的な運動は個体により差がみられるがこの場合は収縮期約 35 cmH₂O, 弛緩期約 27 cmH₂O, 周期 20 回/分である。図 1B は同一犬の胆道狭窄作製後の引抜き内圧曲線である。S.P. が高くなるのは当然であるが、その収縮・弛緩の律動性が失われている。総胆管内圧が低いのは総胆管切開によるためである。

総胆管・十二指腸同時内圧測定では、図 2A の如く、sphincter が intact の場合には十二指腸蠕動による内圧上昇に対して総胆管内圧は変動せず、caerulein 0.3 μg/kg i. v. 投与による著しい十二指腸内圧の上昇にも総胆管内圧の変動はみられない。一見総胆管内圧が上昇しているように見えるのは caerulein による激しい消化管蠕動によって総胆管に挿入した圧測定用 tube の受圧孔が壁に密着するためであり、基礎圧は何ら上昇していない。

一方、乳頭形成術を行うと図 2B の如く、無刺激状態で総胆管内圧は十二指腸内圧と等しくなり、caerulein 刺激を行っても両者はほぼ完全に同期性変動をとる。つまりこの sphincter は総胆管と十二指腸間の“pressure barrier”としての機能を営んでいることが判る。

結 語

乳頭部 sphincter の律動性運動は、イヌでは Hauge (1965), Crispin (1970) ら、臨床では ERCP

下での小林 (1978), Csendes (1979), Geenen (1980) その他多数の報告がみられるが、その意味付けに関しては一致したものは無い。我々の実験では乳頭部 sphincter は“pressure barrier”として機能していること、律動的な収縮・弛緩運動を営んでいることを明らかにしたが、この律動性運動の意義を明らかにすることは今後の課題として残った。

文 献

- 小林純三, 三谷栄時, 山田英明 (1978). Cholecystokinin, Caerulein ならびに内因性 Cholecystokinin の胆道末端部運動に対する影響. 日平滑筋誌 75: 481-490.
- Crispin, J.S. *et al.* (1970). A direct manometric study of the canine choledochoduodenal junction. *Arch. Surg.* 101: 215-218.
- Csendes, A. *et al.* (1979). Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy, or common bile duct stones. *Gastroenterology* 77: 1203-1210.
- Geenen, J.E. *et al.* (1980). Intraluminal pressure recording from the human sphincter of Oddi. *Gastroenterology* 78: 317-324.
- Hauge, C.W. & Mark, J.B.D. (1965). Common bile duct motility and sphincter mechanism. *Ann. Surg.* 162: 1028-1038.

ウシおよびイヌにおける盲腸筋電図

岩手大学農学部 家畜外科学教室

原 茂 雄, 中 村 秀 夫, 西 川 春 雄

ウシの盲腸疾患³⁾には捻転、拡張および便秘などがあり、イヌの盲腸疾患としては鞭虫症および便秘などがある。一方、盲腸機能についてウシでは繊維の消化、水分の吸収として重要な役割になっているが、イヌではその役割は僅少である。反芻獣の盲腸筋電図に関する報告^{1,4)}はすくなく、盲腸の運動生理および消化生理について詳細は不明である。今回は食性および胃の構造に差のあるウシおよびイヌの盲腸筋電図を導出して比較検討した。

実験方法

実験動物として雌性ホルスタイン種成牛 2 頭 (体重 400 kg), および雌性雑種成犬 3 頭 (体重 6~8 kg) を用いた。電極は極間 2 mm の双極電極とした。ウシでは盲腸の尖端に電極 1, 以下 14~17 cm の間隔で漿膜面に 4 個、イヌでも同様 2 cm の間隔で 4 個埋没固定した。但しイヌにおける電極 4 は回盲結腸口の部位とした。導出された盲腸筋電図の性状を把握するために塩化ベサネコール

(ウシ：1頭あたり 25 mg, イヌ：0.25 mg/kg) を皮下注射, また Ca 剤として動物用ボログルコン酸カルシウム注射液 (100 ml 中ボログルコン酸カルシウム 25 mg 含有をウシ：1頭につき 200~350 ml, イヌ：1頭につき 10 ml を注射用生理的食塩水で 20 ml に稀釈) を緩徐に静脈内注射した. 各々投与後は 2 時間観察した. 記録には日本光電製 8 素子ポリグラフ (RM-85) を用い, 時定数は 0.03 秒とした. 記録の一部を日本光電製データ処理装置 (ATAC-350) に集録し, 後日再生し波形を成のために積分器を通してインターバルヒストグラムの解析をおこなった. なお積分時定数は 0.3 秒, クリッパーをマイナスとした.

実験結果

1. ウシの盲腸筋電図は各電極毎に観察すると, 主として不規則なスパイク群が導出された. 特に電極 1 (盲腸の先端) では単発性スパイクも出現し, この出現には周期性も認められたが長時間連続するものではなかった (図 1-1). さらにこの単発性スパイクは電極 2, 3 でも散発した. 次に各電極から導出された筋電図を全体から検討すると, その放電形態は大別して 3 型に分類できた (図 1-1). すなわち, I 型は結腸から盲腸の先端

へむかう活動電位, II 型は盲腸の先端から結腸へむかう活動電位, III 型は I 型と II 型が合併した活動電位であった. その他, 以上の 3 型の一部が出現するものやそれらの複合型も認められた. なおそれら放電形態の出現頻度は 1 時間あたり I 型は 7 回, II 型は 5 回, III 型は 9 回でありその出現順序には一定の傾向は認められなかった. 以上の活動電位についてデーター処理装置で解析すると各電極ともほぼ同様な変化が認められた (図 1-2). 塩化ベサネコールおよび Ca 剤投与によりスパイク群および放電形態の増加が認められ, 特に III 型の増加が著明であった.

2. イヌの盲腸筋電図はスパイク群でありまた出現性に乏しかった. それゆえ一定の傾向を把握しがたかった (図 2-1). しかしイヌの盲腸筋電図にもウシと類似した放電形態も認められた. また Ca 剤投与によりスパイク群が一過性に増加した (図 2-2).

考察および総括

ウシの盲腸筋電図は主にスパイク群および盲腸の先端では単発性のスパイクも認められた. さらに盲腸全体としては福原²⁾のウサギにおける結果の如く, 正蠕動および逆蠕動の放電形態が認めら

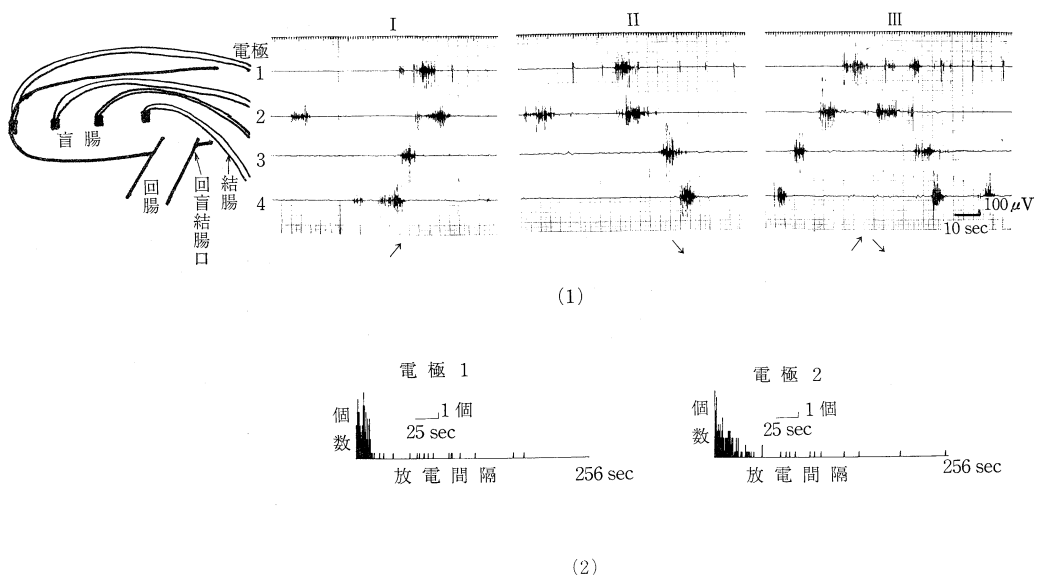


図 1. (1) ウシの盲腸から導出された筋電図. I 型は結腸から盲腸の先端へ (ノ), II 型は盲腸の先端から結腸へ (ノ) 伝播する活動電位. III 型は I 型と II 型の合併型. 電極 1 では単発性スパイクも出現した. (2) データー処理装置 (ATAC-350) によるインターバルヒストグラムを示す.

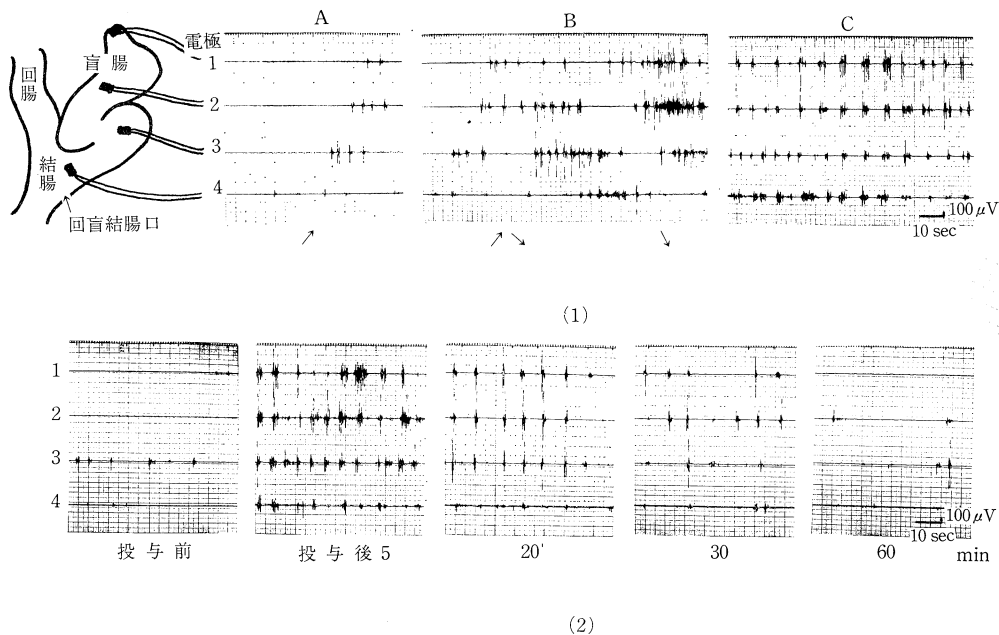


図 2. (1) イヌの盲腸から導出された筋電図. 図 1-(1) に類似したものも出現した.
(2) Ca 剤投与におけるイヌの盲腸筋電図の変化. 投与後 5 分の筋電図変化は (1)-C に類似した.

れた. しかし, イヌの盲腸筋電図はスパイク群として導出できたが, 出現性に乏しかった. これらの結果はウシとイヌの食性および盲腸機能の差によるものと考えられる. また薬物投与によりウシ, イヌでも活動電位の増加が認められた. 特にウシでは放電形態 (正蠕動および逆蠕動) の著しい増加が認められた.

文 献

- 1) Fioramonti, J. and Ruckebusch, Y. (1978).
On the control of caecal motility in sheep.

Ann. Rech. Vét. 9: 517-521.

- 2) 福原 武 (1973). 消化管運動のメカニズム.
29-33 頁, 文光堂, 東京.
- 3) Pearson, H. (1963). Dilatation and torsion of bobine caecum and colon. *Vet. Rec.* 75: 961-964.
- 4) Ruckebusch, Y. (1970). The electric activity of the digestive tract of the sheep as an indication of the mechanical events in various regions. *J. Physiol.* 210: 857-882.

イヌ大腸筋電図のシグナルプロセッサーによる分析

徳島大学医学部 第一外科学教室

喜 多 孝 志, 蔵 本 守 雄, 桑 島 輝 夫
福 田 徹 夫, 荒 川 哲 信
嵩 原 裕 夫, 古 味 信 彦

大腸筋電図は胃, 小腸筋電図に比べ BER を認めるにいが, 今回シグナルプロセッサーを用いて大腸筋電図の周波数分析を行なった.

実験方法

イヌの大腸に双極電極を上行結腸, 横行結腸, 下行結腸, 直腸の 4 カ所に縫着した. またコント

ロールとして胃幽門部, 空腸下部に双極電極を縫着した. 筋電図の記録は意識下に行ない, タイムコンスタントは0.03秒とした. 電極からの信号をポリグラフで筋電図に記録すると同時にデータレコーダーにてテープに記録した. その後テープを再生し, シグナルプロセッサで分析を行ない, 結果をX-Yレコーダーで棒グラフに表わした. シグナルプロセッサのプログラムは周波数分析を目的とした「パワースペクトラム」を用いた. 消化管の活動電位の周波数は低いので, クロックタイムを遅くするため特別の外部発振器を製作し, クロックタイムを0.5~3秒として分析した.

結 果

シグナルプロセッサによる分析は, slow waveの周波数を分析するため, 30 cycles/min 以下の周波数の出現頻度をグラフ上に表わし分析した.

シグナルプロセッサにおいても胃, 小腸では明確なピークが得られた. 胃幽門部では 5.4 cycles/min の周波数にピークを認め, 小腸では 10.3 cycles/min, 16.9 cycles/min, 27 cycles/min の3つの周波数にピークを認めた. 大腸では明確な

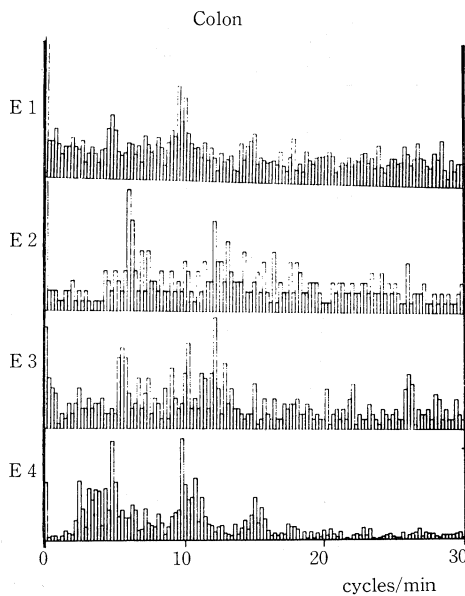


図 1. 同一時間の大腸各部位での比較.
上行結腸 E1, 横行結腸 E2, 下行結腸 E3, 直腸 E4.
横軸は周波数, 縦軸は頻度を示す.

ピークが得られる期間は少ないが, 比較的頻度が多い周波数の一つの山として認められた. 消化管の各部位により周波数のピークが異なり, それぞれ独立したリズムを示した. 摂食前後の比較でも消化管の各部位でそれぞれ異なった周波数の変異を認めた.

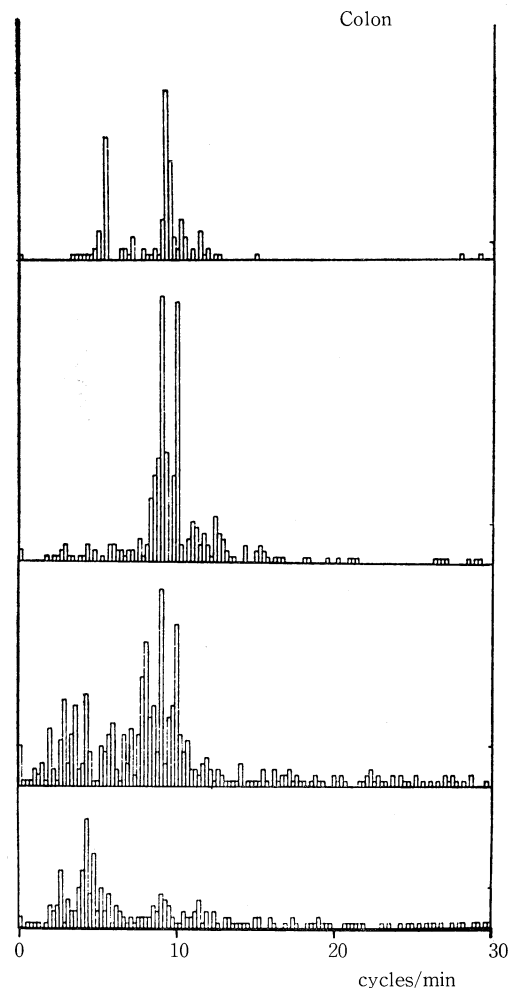


図 2. 同一部位における経時の変化.
上から下へ時間を経るとともにピークの周波数が変動している.
横軸は周波数, 縦軸は頻度を示す.

大腸の各部位での分析では, 各部位に2つまたは3つの周波数にピークが認められた. また部位によりピークの周波数が異なり, 時間とともにピークも変動した. 大腸ではピークの変動が大きい, 長時間の分析により, 3.3~6.6 cycles/

min と 9.2~13.4 cycles/min の 2 つの周波数にピークが認められる場合が多かった。

ま と め

シグナルプロセッサによる周波数分析では、胃、小腸において筋電図に認められる BER がグラフ上にピークとして認められた。

大腸では、筋電図上は電位が低く認めにくい電気活動も、2つのピークとして認められた。

シグナルプロセッサによる分析は大腸のように BER が判読しにくい筋電図の分析に有用であると思われる。

文 献

Duthie, H.L. (1975). Colonic motility in man.

Mayo Clin. Proc. 50: 519-522.

Linkens, D.A. (1978). Methods of analysing rhythmic electrical potentials in the gastrointestinal tract. *Gastrointestinal motility in health and diseases*: 235-250.

Stodrd, C.J. (1979). Colonic myoelectrical activity in man. *Gut* 20: 476-483.

Taylor, I. *et al.* (1975). Large bowel myoelectrical activity in man. *Gut* 16: 808-814.

Wingate, D. *et al.* (1977). Automated high-speed analysis of gastrointestinal myoelectrical activity. *Digestive Diseases* 22: 243-251.

結 腸・直 腸 手 術 後 の manometric study

和歌山県立医科大学 消化器外科

橋 本 忠 明, 勝 見 正 治, 浦 伸 三
殿 田 重 彦, 松 本 孝 一, 家 田 勝 幸
永 井 祐 吾, 小 林 康 人

は じ め に

直腸肛門機能の解明の手段として現在, manometric study が広く用いられ, 直腸癌術後の排便機能の評価にも応用される様になった¹⁻⁵⁾. そこで, 肛門括約筋保存術式, 特に当科で積極的に行なっている低位前方切除術症例について, 術後の排便機能を manometric study の面より検討を行なった。

対 象

Control 群: 直腸肛門部に疾患を有しない健康人 30 例, A 群: 結腸-結腸吻合 15 例, B 群: 結腸一直腸 (高位) 吻合 13 例, C 群: 結腸一直腸 (低位) 吻合 20 例, D 群: 貫通術式 6 例を対象とした。これら術後対象群の平均年齢及び平均術後経過年数には大差はなかった。

方 法

Balloon を用い直腸肛門内圧, 直腸肛門反射を法

圧力トランスデューサー (MPu-0, 5, P-23BB) を用い, 多用途監視記録装置 (RM-45) にて記録した。

結 果

Control 群に比べ, 術後の患者では, manometry 上, 以下に示す 4 つの type の異常な所見が観察された。① 肛門管静止圧波形にて 6~12 cycles/min., 振幅が 10 cmH₂O 以上の異常な波形 (slow wave と定義, 図 1)。② 直腸肛門反射において直腸拡張中, 肛門管が弛緩したままで圧の回復が得られない異常反射 (図 1)。③ 直腸コンプライアンスの低下。④ 直腸最大耐容量の低下, これらの異常所見は control 群及び A 群では全く見られなかったが, B 群では, ①...54%, ②...31%, ③...31%, ④...23%, C 群, ①...85%, ②...85%, ③...65%, ④...85%, D 群, ①...83%, ②...50%, ③...100%, ④...67% の頻度で観察された。

次いで, 低位前方切除 (C 群) に関して臨床症

状を見ると、術直後は頻回の排便、continence の異常、排便困難等の症状がほぼ全例に見られたが、術後1年を前後して改善されてくる事が多い。そこで、術後の排便状態を、患者の訴えより我々が独自に定めた clinical score を用い、good (図では○印)、fair (図では△印)、poor (図では×印) の3段階に総合評価し、manometry 所見と比較検討を行なった。その結果、術後経過1年以内の者は manometry による評価と臨床症状はほぼ平行したが、術後2年以上の症例では、臨床症状が改善されてもなお、異常所見の見られる例が多かった。一方、臨床症状が poor または、fair の6例は約1年後の再検査時の臨床評価において、4例は good に改善した。これらは manometry 上、slow wave は6例中3例が、さらに異常反射も6例中3例が消失した。また、コンプライアンスは上昇する傾向にあるも大きな変化は見られなかったが、最大耐容量は全例上昇を認めた (図2)。

まとめ

Manometric study は直腸癌術後の排便機能の評価に応用される様になったが、その parameter としては、肛門管静止圧、肛門管随意収縮圧、直腸肛門反射の有無が主である。しかし、我々は今回、術後症例を control 群と比較し、前述の4つの type の異常所見を認め、臨床症状との関連及び、検査後の変化について検討し以下の結論を得

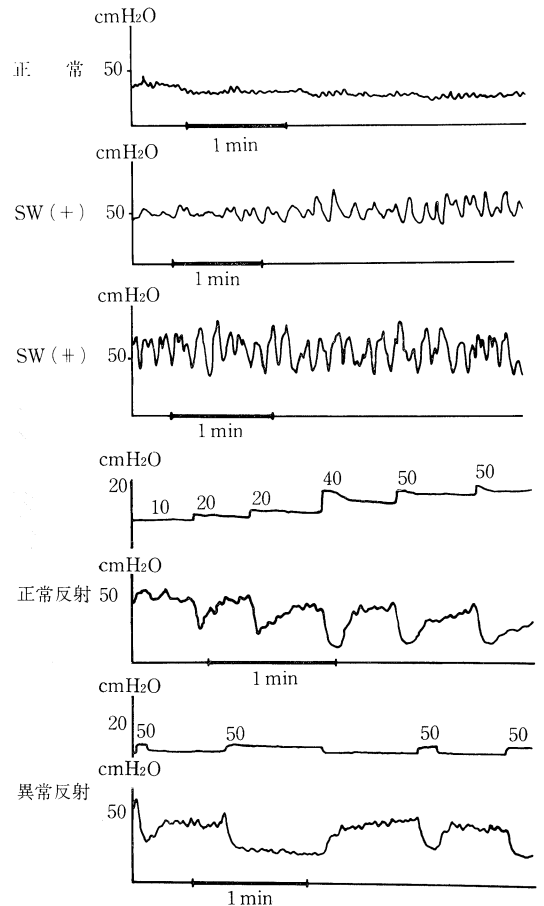


図1. 肛門管静止圧波形と直腸肛門反射

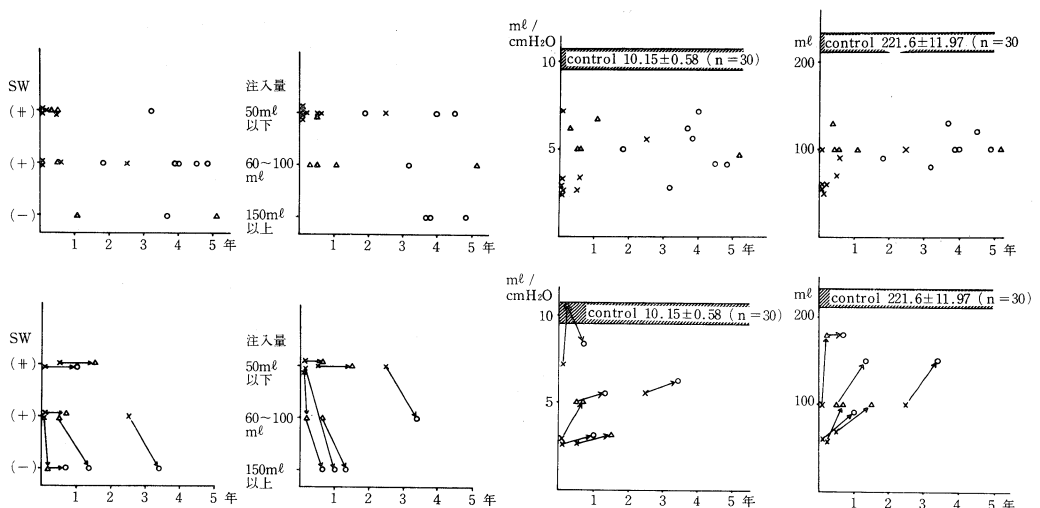


図2. 検査結果 (○……good, △……fair, ×……poor)

た。

1. これら 4 所見は術後早期例の臨床症状とはほぼ平行するが、術後長期例では平行しなかった。

2. Manometry 異常例においては、約 1 年後の再検査により slow wave の消失 (50%)、異常反射の消失 (50%)、最大耐容量の上昇を認め、臨床症状の改善が見られた。

3. これら 4 所見を総合判定する事は、術後排便機能の客観的評価として適当であり、術前に直腸膨大部の存在した部位に当たる部分を過度に拡張する本検査法は、術後の排便異常の改善にも有効な手段と考えられた。

文 献

1) 後藤明彦ら (1976). 肛門括約筋保存手術による

直腸癌根治手術—とくに術後肛門機能について—, 外科 38: 47-52.

2) Lane, R.H.S. and Parks, A.G. (1977). Function of the anal sphincters following colo-anal anastomosis. Br. J. Surg.: 64, 596-599.

3) 吉川 守 (1978). 直腸癌に対する肛門括約筋保存手術後の排便機能に関する研究, 岡山医誌 90: 225-249.

4) 原 宏介ら (1979). 大腸および肛門部の手術侵襲後の直腸肛門機能障害について, 外科治療 40: 501-506.

5) 岩井直躬ら (1980). Manometric study からみた直腸癌に対する括約筋保存手術の考察, 日外会誌 81: 330-337.

後天性巨大結腸症でみられたアウエルバッハ神経叢

弘前大学医学部 脳卒中研究施設成因部門

成 田 則 正, 高 屋 豪 瑩

弘前大学医学部 第一内科学教室

川 上 澄

はじめに

1864 年 Auerbach¹⁾ が腸管の筋層内に神経叢を発見して以来、今日に至るまで、主として解剖学的ならびに電気生理学的方法により、腸管運動のメカニズムの解明を目的にした数多くの研究がなされてきた。しかし、腸管の壁に神経の分布一つをとり上げてみても、未だ完全な把握がなされているとはいえない。そこで我々は、壁に神経の分布について、形態学的立場から、鍍銀法を中心にした研究を行ってきた。従来の Bielschowsky 法およびその変法では安定した染色結果を得ることが難しく、また、腸壁の全層にわたり同一切片内で観察することが非常に困難であり、さらに、近年進歩した組織化学的方法でも壁に神経の詳細な検索が難しいといえる。それに対し、我々は Golgi 法で鍍銀した組織片をセロイジン包埋し、連続切片を作製して光顕で腸壁の全層を観察する方法を用いてきた²⁾。

最近、我々は人工的手術操作により、結腸全体

が盲管になり、著明な拡張を示した症例を経験した。その摘出標本について組織学的検索を行ったところ、これまで報告されていない筋層内神経の変化を認めたのでここに呈示する。

症例および検索方法

45 才男性。20 年前に虫垂切除を受け、その後腹部症状が持続したため、回腸末端部の端々吻合、さらに、回腸と S 状結腸の側々吻合を形成した結果、結腸全体が盲管になり、とくに横行結腸が著明に拡張してきた。

摘出した回腸および結腸について、その全長にわたり、長さ約 25cm の細長い組織片を粘膜面に対し垂直に合計 4 個切り出し、これらの組織片を各々らせん型に巻いて固定し、パラフィン切片を作製した。また、結腸の拡張部と非拡張部から、腸壁の全層が観察できるように大きさ約 3×2×1 cm の組織片を 6 個切り出し、Golgi 法をホルマリン固定した腸管に応用できるようにした我々の方

法²⁾で鍍銀した。

結 果

H.E. 染色では、拡張の著明な部分で、アウエルバッハ神経叢の一部の神経節細胞が萎縮し、細胞質が強エオジン性に染色された。しかし、他の部分と同様に、細胞浸潤、結合織の増生はみられなかった。

以下、Golgi 法により得られた結果を述べる。まず、漿膜下層では、血管壁を網目状に取り巻いた神経線維が縦走筋に向かって伸びていた。また、血管とは無関係に漿膜下層から縦走筋を貫くように伸びた神経線維もみられ、縦走筋と輪走筋の間には、神経節をとり囲みさらに輪走筋内に分布する神経線維がみとめられた。神経節から離れた部分の輪走筋内には、大きな網目状に分布した比較的細い神経線維網がみられ、これとは別に、神経節の部分から、輪走筋を貫き粘膜下層にまで達する神経線維群が存在した (図 1A)。そして、この輪走筋を貫く神経線維は、拡張部では太く蛇行した神経線維として散在性に残存していた (図 1B)。

これまでに得られた Golgi 法による鍍銀結果を、拡張部と非拡張部に分けて図式化したのが図 2である。

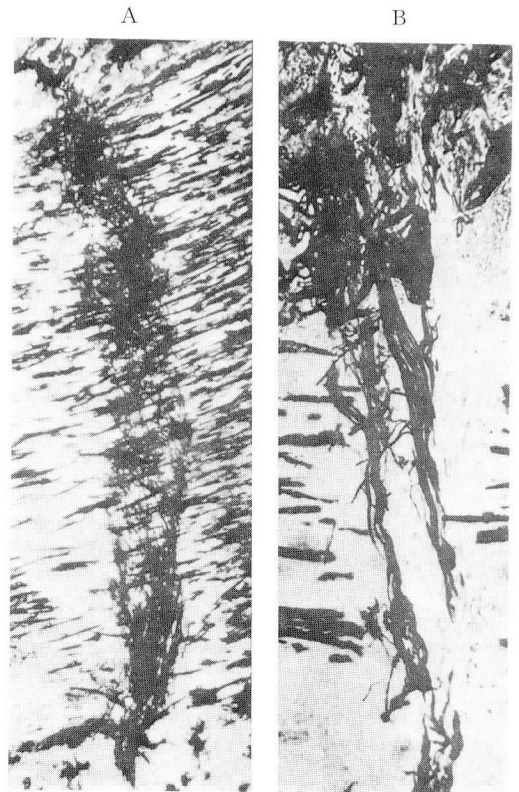


図 1. A: 非拡張部, 輪走筋を貫き粘膜下層に達する神経線維.
B: 拡張部, 太く蛇行した神経線維.

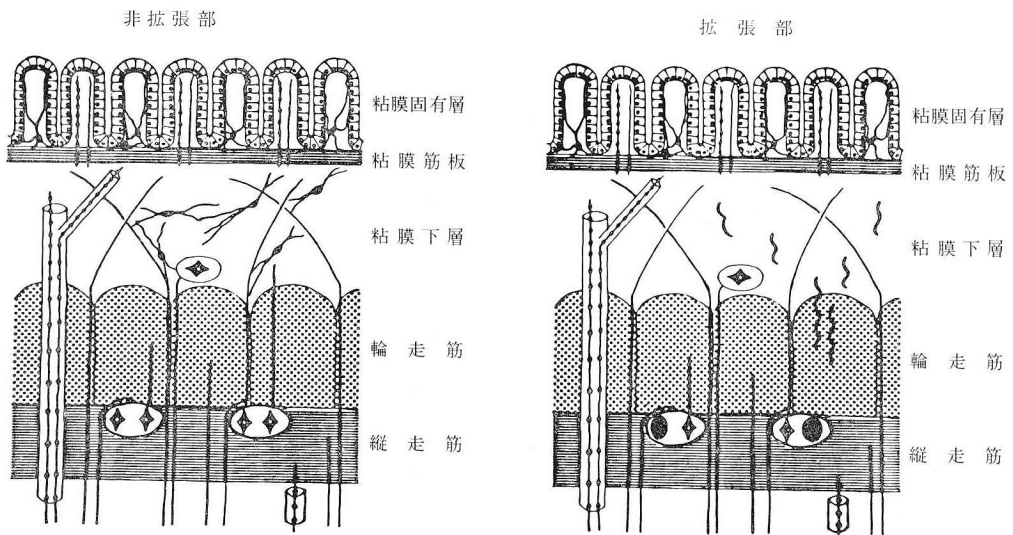


図 2.

考 案

岡本ら(1964)³⁾は、脱落した神経節細胞をグリア細胞が置換したいわゆる癒痕化を食道アカラジアの症例でみとめている。しかし、我々の症例では神経節細胞の変化はあまり強くなく、グリア細胞の増生も著明ではなかった。

また、今回の検索ではアウエルバッハ神経叢とマイスネル神経叢を連絡する神経線維が形態学的に示されたと云える。そして、この神経線維の変化が後天性巨大結腸症の一つの病態像と考えられる。すなわち、アウエルバッハ神経叢から輪走筋を貫きマイスネル神経叢に達した神経神経と、反対に、粘膜から粘膜下層および筋層に向かって伸びている神経線維が想定され、これが一つの伝

達回路を形成し、腸管運動のコントロールに関与しているものと推察される。この回路の障害により我々の症例は巨大結腸を示したと考えられる。

文 献

- 1) Auerbach, L. (1864). Fernere vorläufige Mittheilung über den Nervenapparat des Darmes. *Virchows Arch.* **30**: 457-460.
- 2) 成田則正, 高屋豪瑩. (1980) ホルマリン固定材料と Golgi 法変法. 弘前医学 **32**: 191-197.
- 3) Okamoto, E., Iwasaki, T., Ueda, T. and Takeda, Y. (1964). Pathogenesis of cardiospasm: clinical and experimental studies. *Medical Journal of Osaka University* **14**: 245-274.

ニワトリ大腸の非コリン作動性興奮支配神経路における Remak 神経節の役割

岐阜大学農学部 家畜薬理学教室

大 橋 秀 法, 菊 地 哲 朗
武 脇 義, 岡 田 敏 秋

ニワトリ大腸運動の外来性神経支配は主として Remak 神経によってなされている。これまで私共は Remak 神経には非コリン・非アドレナリン作動性興奮性神経(非コリン性興奮神経)が含まれており、直結腸の興奮性支配において主要な役割を果たしていることを報告してきた^{1,2,3)}。またこの神経が効果器に達するまでの間にニューロンを換えることは証明されている^{1,4)}がニューロンを換える部位が Remak 神経節であるかあるいは腸壁神経叢であるかについては未解決のままになっている。本研究ではこの点を明らかにすると共に本シナプスについて二・三の性質を検討した。

実験方法

成鶏から Remak 神経と血管系を付けたままで摘出した直結腸を浴槽に入れ、更に通常は血管灌流下で実験を行った。神経の電気刺激に応じて腸管に起こる収縮を等尺性に記録し、平滑筋に発生する興奮接合部電位(以下 EJP)を細胞内電極法により記録し、更に Remak 神経幹(数個の神経

節の連なりからなる)に起始して腸管へ走向する神経枝に誘発する複合活動電位を単相性に記録して、それぞれの反応を指標とした。薬物は血管灌流液に添加することによって適用した。

結果及び考察

1) Remak 神経幹の尾側端に加えられた単一または反復パルス刺激(0.5 msec の矩形波)による腸管の収縮, EJP (図 1, A, B) ならびに神経枝の複合活動電位(図 2, B) はヘキサメソニウム(C_6 , 5×10^{-5} g/ml) 適用後にはほとんど出現しなくなった。これに対して、腸管へ走向する神経枝に刺激を加えた場合の腸管の収縮と EJP (図 1, A, B) は同量の神経節遮断薬によって抑制されなかった。従って、この興奮神経は、腸壁神経叢ではなくて、Remak 神経節でニューロンを換えることと結論される。

2) Remak 神経幹(節前線維)の刺激により神経枝(節後線維)に誘発する複合活動電位は刺激を反復することによって振幅が刺激頻度依存性に

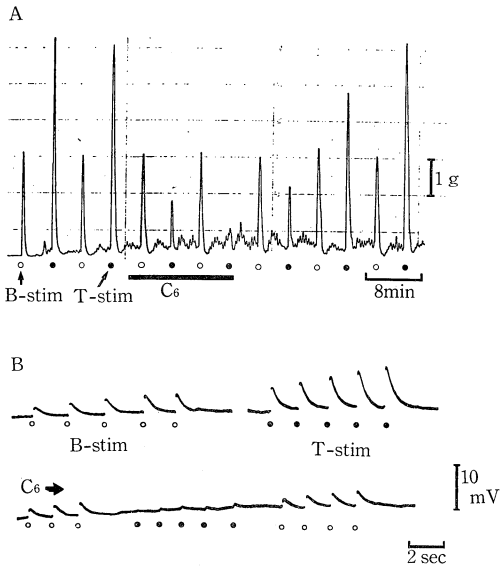


図 1. A, Remak 神経幹の刺激 (T-stim, 0.5 msec, 10 Hz, 3 秒間) ならびに腸管へ走向する神経枝の刺激 (B-stim, 0.5 msec, 20 Hz, 5 秒間) による収縮反応に対する C_6 の効果. B, T-stim ならびに B-stim による EJP に対する C_6 の効果.

変化した. 3 Hz の場合, 振幅は刺激時間の経過に伴い通常増大した (facilitation). すなわち, 刺激開始後 20 秒前後で複合活動電位は最大振幅を示し, 初回の刺激パルスで発生した電位の振幅に比べて平均 $20.1 \pm 3.6\%$ (±標準誤差, $n=13$) 増大していた. 5 Hz では, facilitation を示す標本, 振幅が低下する (depression) 標本ならびに facilitation に引続いて depression を示す標本があった. これより高頻度で刺激した場合には全標本で depression が起こった. facilitation は節前線維に反復刺激を加えるとはじめて活動電位を発生するようになる節後ニューロンが少数ではあるが存在するために発現すると考えられる. 一方 depression は, 節後線維の活動電位が非同期になるために生じたものとする. facilitation はアトロピン (10^{-6} g/ml) の影響を受けないので, 他の自律神経において推測されているような ACh のムスカリン受容体を介する作用によって発現するとは考えられない. エゼリンは低濃度 (10^{-8} と 5×10^{-8} g/ml) で facilitation を増強したが, これより高濃度では抑制した. depression はエゼリンで助長された. 単一パルス刺激に応ずる複合活動電位をエゼ

リン (5×10^{-7} g/ml) は振幅において 10~50% 増大し, 後過分極の持続時間において僅に延長した. エゼリンは ACh の分解阻止作用によって神経節シナプス電位を増大し活動電位を発生する節後ニューロンの数を増すが, 他方, 特に高濃度では節後線維の活動電位の後過分極を延長し非同期化を促進するかもしくは一部のシナプスでは ACh の濃度を過度に高め伝達遮断を来たすことにより depression を助長するものと考えられる.

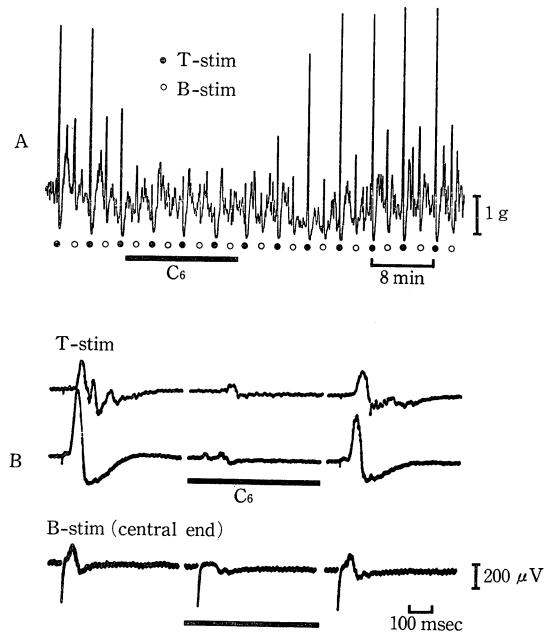


図 2. A, Remak 神経幹の刺激 (T-stim, 0.5 msec, 10 Hz, 3 秒間) ならびに神経枝の切断中枢端の刺激 (B-stim, 0.5 msec, 20 Hz, 10 秒間) による収縮反応に対する C_6 の効果. B, Remak 神経幹 (上, T-stim) ならびに神経枝の切断中枢端 (下, B-stim) の単一刺激 (0.5 msec) により神経枝に発生する複合活動電位に対する C_6 の効果.

3) 腸管へ走向する二本の神経枝を選び, その中の一本の切端中枢端に電気刺激を加えて他の神経枝の末梢端から電位を導出すると, 刺激に応じて電位が記録されるばかりでなく腸管に収縮が発現した (図 2, A, B). 両反応はアトロピンの影響を受けなかったが C_6 によっては共に遮断された. これは Remak 神経節が局所反射中枢としても機能しており, 非コリン性興奮神経がこの神経反射の遠心路としても作動し, 直結腸の収縮を発現さ

せることを示している。

文 献

- 1) Takewaki, T., Ohashi, H. & Okada, T. (1977). Non-cholinergic and non-adrenergic mechanism in the contraction and relaxation of the chicken rectum. *Japan. J. Pharmacol.* **27**: 105-115.
- 2) Ohashi, H., Naito, K., Takewaki, T. & Okada, T. (1977). Non-cholinergic excitatory junction potentials in smooth muscle

of chicken rectum. *Japan. J. Pharmacol.* **27**: 379-387.

- 3) Takewaki, T. & Ohashi, H. (1977). Non-cholinergic excitatory transmission to intestinal smooth muscle cells. *Nature* **268**: 749-750.
- 4) Bartlett, A.L. (1974). Action of putative transmitters in the chicken vagus nerve/oesophagus and Remak nerve/rectum preparations. *Br. J. Pharmac.* **51**: 549-558.

ラット anococcygeus 筋とモルモット大腸紐のアセチルコリン存在下での K-弛緩について

独協医科大学 薬理学教室

石 井 竹 夫, 下 康 郎

ラットの anococcygeus 筋はトームスを持たず、自動運動を示さない平滑筋である。そのため平滑筋収縮物質で収縮させた状態でないと薬物による弛緩を認めることができない。我々は先に、収縮物質として BaCl₂, procaine および tetraethylammonium を用いたとき、K⁺ 添加による弛緩を認め、この機序として膜に存在する electrogenic Na pump の活性による膜の過分極を想定した¹⁾。しかし acetylcholine (ACh) でトームスを高めた標本では、K⁺ のこの機序によると思われる弛緩は認められなかった。ACh によるこの性質は electrogenic Na pump の活性による K 弛緩が実証されている²⁾ モルモット大腸紐においてもほぼ同様に認められた¹⁾。今回、膜電位の面から ACh に対する両筋の反応を検討し、ACh による K 弛緩の抑制機序について興味ある知見が得られたので報告する。

方 法

雄性モルモットおよびラットから大腸紐、anococcygeus 筋をそれぞれ摘出し、37°C Tyrode Ringer 液中に懸垂し、張力を等尺性に記録した。膜電位の変化は蔗糖隔絶法により張力と同時に記録した。

結 果

両筋の ACh (10^{-7} ~ 10^{-4} M) による収縮は栄養液から Ca⁺⁺ を除き EGTA (0.1 mM) を加えるか、あるいは Ca 拮抗剤である MnCl₂ (0.5 mM) を前処置することによってほぼ完全に消失した。このことは ACh の収縮に外液の Ca⁺⁺ が必要であることを示唆する。次に膜電位に依存した Ca⁺⁺ の流入を特異的に抑制すると考えられている Ca 拮抗剤^{3,4)} の影響を検討した。Verapamil (10^{-6} ~ 10^{-5} M) は大腸紐のトームスを下げ、ACh の収縮をほとんど抑制したが、anococcygeus 筋の ACh による収縮には著明な影響を及ぼさなかった。さらに anococcygeus 筋の ACh による収縮は栄養液の NaCl をすべて KCl に置換して得られる脱分極筋においても認められた。

蔗糖隔絶法によれば、大腸紐は自発放電を示し、ACh の低濃度 (10^{-7} M) を投与すると活動電位の頻度を増し、それに伴って収縮を発生した。このとき K⁺ (3~5 mM) を投与すると、膜はわずかに過分極し活動電位の頻度の減少を伴った筋の弛緩が認められた。 10^{-6} M 以上の ACh では著明な脱分極および活動電位の頻度の増大とそれに伴う強い収縮が認められた。しかし K⁺ 添加による明瞭な再分極および弛緩は認められなかった (図 1)。一方自発放電を示さない anococcygeus 筋に

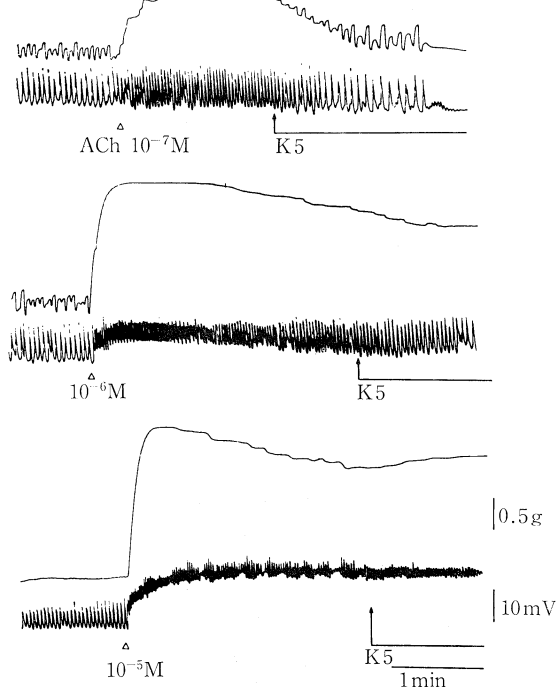


図 1. Effects of various concentrations of ACh and excess K on the mechanical and electrical activities of the guinea-pig taenia coli. K5: KCl 5 mM

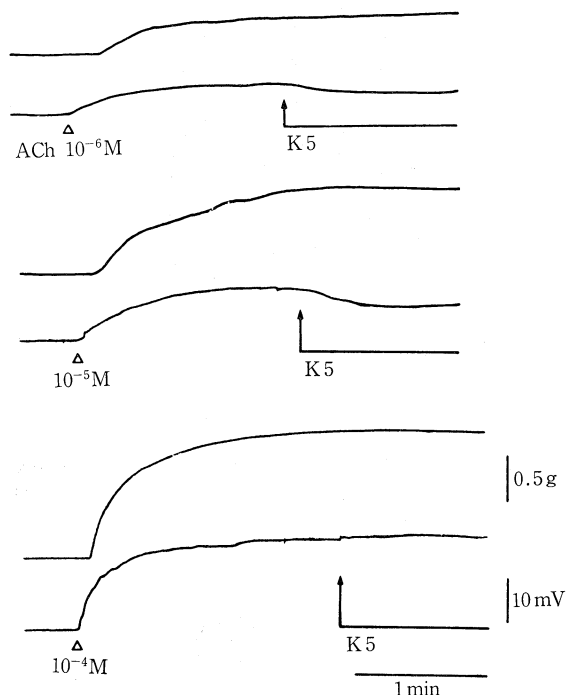


図 2. Effects of various concentrations of ACh and excess K on the mechanical and electrical activities of the rat anococcygeus muscle. K5: KCl 5 mM

対し, ACh (10^{-6} ~ 10^{-5} M) は膜を脱分極し収縮を発生させたが, 活動電位の発生は殆んどの場合認められなかった. この収縮状態において, K^{+} を加えると膜は軽度に分極するが弛緩はまったく認められなかった. さらに ACh の濃度を高めてやると (10^{-4} M), K^{+} 添加による再分極も示さなくなった (図 2).

考 察

大腸紐の ACh による収縮は, 膜電位の減少や活動電位の頻度の増大により, また anococcygeus 筋のそれは膜電位の変化に関与せず, 直接 Ca^{++} の透過性を増大させることによって生じるものと思われる. 従って, ACh 収縮下での K^{+} 添加による過分極も, anococcygeus 筋の弛緩を生じ得なかったものと結論することが出来る. また両筋とも ACh の高濃度では, K^{+} 添加による過分極さえ認められなかった. これは K^{+} 添加の前にすでに ACh によって Na^{+} の透過性が増大しているため⁵⁾, Na pump を活性化し, Na^{+} を細胞外へ排出してもすぐにまた Na^{+} が細胞内に拡散してしまうので, pump による見掛けの Na^{+} の移動はなくなり膜電位への影響も生じなくなったためか, あるいは細胞内に蓄積した Na^{+} によって electrogenic Na pump が最大限に活性化され, K^{+} 添加によるそれ以上の活性が生じなくなったためと思われる.

文 献

- 1) Ishii, T. & Shimo, Y. (1980). Potassium-induced relaxation of the rat anococcygeus muscle. *Arch. int. Pharmacodyn.* **243**: 27-36.
- 2) Ishii, T. & Shimo, Y. (1979). Potassium-induced relaxations of the guinea-pig taenia coli. *Arch. int. Pharmacodyn.* **239**: 36-44.
- 3) Coburn, R.F. (1979). Electromechanical coupling in canine trachealis muscle: acetylcholine contractions. *Am. J. Physiol.* **236**: C177-C184.
- 4) Bolton, T.B. (1979). Mechanisms of action of transmitters and other substances of smooth muscle. *Physiol. Rev.* **59**: 606-718.

- 5) Bolton, T.B. (1972). The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in

intestinal smooth muscle. *J. Physiol.* **220**: 647-671.

平滑筋細胞膜におけるイオン透過性に及ぼすゲンタマイシンの作用

東北大学医学部 応用生理学教室
中 井 洋, 鈴木 泰 三

モルモット結腸紐の収縮に対するゲンタマイシンの抑制効果とその作用機構についてすでに報告した¹⁾が、その後の研究でより詳細な作用機構と平滑筋細胞膜におけるイオン透過性に及ぼす影響について新しい知見を得たのでここに報告する。

実験方法

モルモット結腸紐摘出標本について、フィールド交流電気刺激をし等尺性張力を測定する方法で、ゲンタマイシンの用量反応曲線を得た。膜電位はショ糖隔絶法を用いて記録し同時に収縮を等尺性張力として記録した。

実験結果

灌流液の Ca 濃度 10mM, 2.5mM, 0.25mM の3種類にした時の用量反応曲線3本は平行移動の型をとった。また $R/R_r = 0.5$ の点における勾配は 1.15 であった (図 1)。Ca を Sr に置換した Krebs-Ringer で発生する Sr-スパイクとそれに伴う強縮様の収縮もゲンタマイシンにより抑制された。自発興奮をしている筋にアセチルコリン ($5.5 \times 10^{-6}M$) を加えると膜は脱分極しスパイク頻度

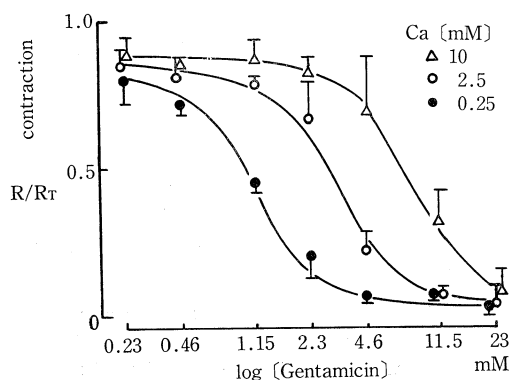


図 1. ゲンタマイシンの用量反応曲線

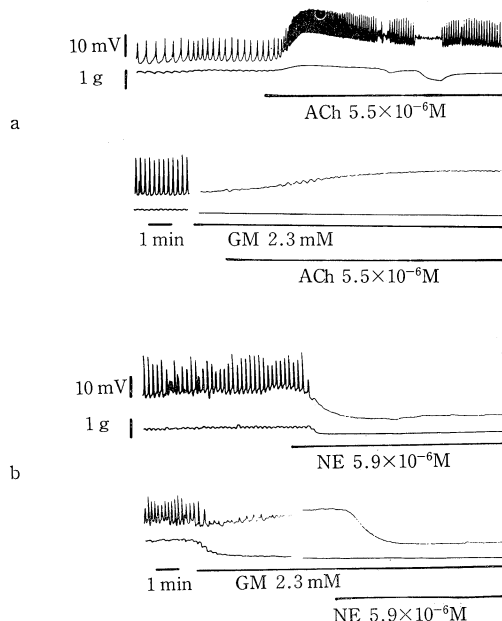


図 2. アセチルコリン及びノルエピネフィリンの効果に及ぼすゲンタマイシンの影響

も増加する。それに伴い張力も増大する²⁾。ゲンタマイシン (2.3mM) を前投与後、アセチルコリンを投与すると膜は脱分極するが、スパイクの発生は抑えられる。同様にノルエピネフィリン ($5.9 \times 10^{-6}M$) を投与すると膜は過分極し筋は弛緩する³⁾。ゲンタマイシン前投与後ノルエピネフィリンを投与すると、膜はやはり過分極する (図 2)。またアイソプロテレノールによっておこる過分極もゲンタマイシンにより影響を受けない。

考 察

図 1 の 3 本の用量反応曲線が平行に移動していることから、ゲンタマイシンは Ca と競合的に拮抗して平滑筋の収縮を抑制していることが分る。また、ゲンタマイシンは Ca スパイク, Sr スパイ

クの抑制から、平滑筋細胞膜の Ca チャネルをブロックして、更に用量反応曲線の傾きから Ca 結合部位 1 コをゲンタマイシン 2 分子が結合することが作用のメカニズムと思われる。アセチルコリンにより、結腸紐平滑筋細胞膜は Na, K, Ca の透過性が上昇すると考えられるが、ゲンタマイシンはアセチルコリン投与時の膜の脱分極を抑制せずにスパイクのみを抑制することからゲンタマイシンは Na, K の膜透過性の上昇は抑制しないと考えられる。また、ノルエピネフィリンによって結腸紐平滑筋細胞膜は K の透過性が上昇し、過分極すると考えられるが、ゲンタマイシンは、ノルエピネフィリン投与による膜の過分極も抑制しないこと、このことから K の膜透過性上昇には影響がないと考えられる。アイソプロテレノールによる膜のイオン透過性の変化は明らかではないが、アイソプロテレノールによっておこる膜の過分極もゲンタマイシンでは影響を受けない。

以上の実験結果よりゲンタマイシンは平滑筋細胞膜の Ca チャネルを選択的に阻害し、他のイオンの膜透過性には大きな影響を与えていないと思われる。

文 献

- 1) 中井 洋, 三又知文, 猪又八郎 (1979). 結腸紐平滑筋の興奮と収縮に対する Gentamicin の作用機構. 日平滑筋誌 15: 183-184.
- 2) Bolton, T.B. (1972). The depolarizing action of acetylcholine or carbachol in intestinal smooth muscle. *J. Physiol.* 220: 647-671.
- 3) Büllbring, E. and Tomita, T. (1977). The α -action of catecholamines on the guinea-pig taenia coli in K-free and Na-free solution and in the presence of ouabain. *Proc. Roy. Soc. B.* 197: 255-269.

モルモット結腸紐におけるカテコルアミンの α 作用に対する TEA および quinine の影響

名古屋大学医学部 第一生理学教室
高 井 章, 富 田 忠 雄

モルモット結腸紐に対するカテコルアミンの α 作用は膜抵抗の減少を伴った過分極であって、外液の K 濃度や膜電位を変化させたときの性質から、この α 作用は主に膜の K コンダクタンスの上昇によって起こるものと考えられる。多くの細胞で、細胞内の Ca 濃度の増加は K のコンダクタンスを増加させることが知られている。同様に、結腸紐の平滑筋におけるカテコルアミンによる K コンダクタンスの増加も Ca 依存性を示すことから、カテコルアミンは細胞膜の内側への Ca の結合を増す結果、K の透過性を増加させる可能性が考えられている (Büllbring & Tomita, 1977; Tomita, Usune & Büllbring, 1979)。

一般的に、TEA は膜の K コンダクタンスを減少させるが、Ca に依存性を示す K コンダクタンスには必ずしも強い影響を与えないことが知られている。一方、赤血球や脾ランゲルハンス氏島の β 細胞などでは Ca による K コンダクタンスの上

昇は quinine や quinidine で特異的に抑えられることが知られている (Atwater *et al.*, 1979)。このような見地から、モルモットの結腸紐におけるカテコルアミンの α 作用に対する TEA および quinine の効果について、二重蔗糖隔絶法を用いて調べてみた。

Quinine (0.2mM) は膜電位や膜抵抗にはあまり変化を起こさないが、自発性の活動電位を次第に抑制し、数分後には自発性活動を止めてしまう。正常液では脱分極刺激によって反復興奮を発生させ得るが、quinine を与えたあとでは時間経過のゆるやかな、大きい活動電位が 1 個だけ発生するようになる。 β 遮断剤 (propranolol, 10^{-6} g/ml) の存在下で adrenaline (10^{-6} g/ml) を作用させると、著明な α 効果が観察されるが、この作用は 0.2mM の quinine を与えると 10 分後には殆んど完全に消失してしまう。quinine を除いたあとの α 作用の回復は非常に良好である。

TEA (5mM) も膜電位や膜抵抗をあまり変化させないが, quinine と逆に, 自発性の活動電位の頻度を増加させる. 膜抵抗があまり変化しない理由としては, 実際には膜抵抗が増加していても, 活動電位の発生頻度が増加する結果, 二次的に一見増加が打ち消されて見える可能性も考えられる. 5mM の TEA の存在下では adrenaline による α 作用はかなり弱くなるが, 10 分後においても明らかな膜抵抗の減少, および過分極が観察される. それで, TEA による α 作用の減弱効果は quinine と比較するとかなり弱いといえる.

Ca を除いていた液に Ca を再投与すると, 膜抵抗の増加を伴った過分極, すなわち膜の安定化作用がみられる. しかし, adrenaline の存在下で同様の実験を行うと, 膜抵抗の減少を伴った過分極が起こる (Bülbring & Tomita, 1977). この Ca の再投与による膜抵抗の減少も, quinine によって消失し, adrenaline が存在していても, Ca を加えた場合 adrenaline が存在しないときと同じように, 膜抵抗の増大が起こる. すなわち, quinine は Ca による膜の安定化作用には影響を与えないが, adrenaline 存在下での Ca による膜の抵抗の

減少を抑えるといえる.

このような結果は結腸紐におけるカテコルアミンによる α 受容体を介しての抑制作用には細胞膜を横切った Ca が, 細胞膜の内側から作用して, K イオンに対する膜の透過性を増加させる過程が関与しているという説を支持するものと考えられる.

文 献

- 1) Atwater, I., Dawson, C.M., Ribalet, B. and Rojas, E. (1979). Potassium permeability activated by intracellular calcium ion in the pancreatic β -cell. *J. Physiol.* **288**, 575-588.
- 2) Bülbring, E. and Tomita, T. (1977). Calcium requirement for the α -action of catecholamines on guinea-pig taenia coli. *Proc. R. Soc. B.* **197**: 271-284.
- 3) Tomita, T., Usune, S. and Bülbring, E. (1979). *Catecholamines: Basic and clinical frontiers*. Ed. by Usdin, E., Kopin, I.J. and Barchas, J., pp. 429-431, Pergamon Press, New York.

モルモット盲腸紐における A23187 および X537A の異なった作用

三菱化成生命学研究所およびハワイ大学 薬理学教室

石 田 行 知, 柴 田 章 次

イオノフォア A23187 および X537A は細胞膜の Ca イオンの透過性を増加させると報告されている^{1,2)}. これらのイオノフォアの平滑筋に対する作用について多くの研究があり, 近年, X537A が血管平滑筋において収縮抑制作用を示すことが報告されている^{3,4)}. 我々はモルモット盲腸紐平滑筋において A23187 は収縮作用を, X537A は弛緩作用を示すことを見出したので, それらの作用機序について検討した.

方 法

雄モルモットより盲腸紐を摘出し, その反応を等尺性および等張性に記録した. グリセリン筋は約 0.1mm 幅の盲腸紐を摘出し, 50% グリセリン液中 (-20°C) で 3 週間保存後, 齊田および野々

村 (1978)⁵⁾ と同じ方法で収縮反応を記録した. 組織 ATP 量はルンフェリンールルンフェラーゼを用いて定量した. 組織 Ca 量は原子吸光を用いて定量した.

結 果

A23187 は 10^{-8}M より収縮作用を示し, $5 \times 10^{-6}\text{M}$ では初期相と持続相を持つ収縮作用を示した. この作用は atropine (10^{-6}M) および TTX (10^{-6}M) で抑制されなかった. Verapamil (10^{-6}M) は A23187 による収縮を抑制した.

A23187 に対して, X537A は 10^{-7}M 以上で弛緩作用を示した. この作用は phentolamine (10^{-6}M), propranolol (10^{-6}M) および TTX (10^{-6}M) で抑制されなかった.

X537A は A23187 による収縮反応を抑制した。 10^{-6}M による抑制作用は低酸素条件 (95% N_2 , 5% CO_2 通気) による抑制作用と類似していた。 10^{-5}M による抑制作用は低酸素条件による作用より強かった。X537A を前処置すると高濃度 K (40mM) および carbachol ($5 \times 10^{-7}\text{M}$) による収縮の持続相がより強く抑制された。前処置時間を長くすると (約 60 分), X537A (10^{-5}M) は高濃度 K および carbachol による収縮の初期相も持続相も共に抑制した。低酸素条件は X537A と同様に高濃度 K および carbachol による収縮の持続相をより強く抑制したが, その処置時間を長くしても, 高濃度 K および carbachol による収縮の初期相を抑制することはなかった。

A23187 (10^{-5}M) および X537A (10^{-5}M) 60 分前処置はグリセリン筋の Ca ($\text{pCa}=4$) による収縮に影響しなかった。

組織 ATP 量に対して, A23187 (10^{-5}M) は有意の変化を与えなかった。X537A (10^{-5}M) 60 分処置は ATP 量を対照の約 50% に減少させた。これに対して, 低酸素条件, 60 分処置は対照の約 20% を減少させた。X537A (10^{-6}M) は低酸素条件よりも ATP 量を減少させる作用が有意に大きかった ($p < 0.01$)。

組織 Ca 量を A23187 ($5 \times 10^{-6}\text{M}$) は対照の 2.30 mM/kg wet wt から 3.03 mM/kg wet wt に増加させ, その増加は verapamil (10^{-6}M) で抑制された。X537A (10^{-5}M) および低酸素条件は組織 Ca 量に変化を与えなかった。

考 察

モルモット盲腸紐において A23187 は収縮作用

を, X537A は弛緩作用を示した。グリセリン筋における実験結果より, それらの作用は筋蛋白に直接作用した結果ではない。A23187 は verapamil に感受性のある Ca 流入を増加させ収縮作用を示すと考えられる。X537A は Ca 流入をおこさず, 代謝阻害作用を示し, 少なくとも一部はその阻害作用により収縮抑制作用を示すと考えられる。

文 献

- 1) Pressman, B.C. (1973). Properties of ionophores with broad range cation selectivity. *Fed. Proc.* **32**: 1698-1703.
- 2) Reed, P.W. and Lardy, H.A. (1973). A divalent cation ionophore. *J. Biol. Chem.* **247**: 6970-6977.
- 3) Berner, P.F., Disalvo, J. and Schwartz, A. (1980). Differential inhibitory effects of the ionophore Ro 2-2985 (X 537 A), on contractile responses to potassium and histamine in coronary artery smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **213**: 59-63.
- 4) Bukoski, R.D., Seidel, C.L. and Allen, J.C. (1980). Effect of ionophore Ro2-2985 on the contractile response of canine coronary, renal and femoral arteries. *Blood vessels* **16**: 281-294.
- 5) Saida, K. and Nonomura, Y. (1978). Characteristics of Ca^{2+} - and Mg^{2+} - induced tension development in chemically-skinned smooth muscle fibers. *J. Gen. Physiol.* **72**: 1-14.

ウサギ結腸紐マイクロソーム分画からの Ca-遊離に対する非特異的平滑筋弛緩薬および Ca-拮抗薬の作用

東邦大学薬学部 薬理学教室

高 柳 一 成, 久 山 哲 廣, 鈴 木 佐 枝

我々はすでに消化管平滑筋を非特異的に弛緩する作用をもった薬物や Ca-拮抗薬が K^+ で脱分極した消化管平滑筋による Ca の取込みを抑制することを報告した¹⁾。本論文においては, 非特異的

に平滑筋を弛緩させる薬物と Ca-拮抗薬の Ca 動態に対する作用態度の差について検討するために, ウサギ結腸紐のマイクロソーム分画からの Ca-遊離に対するこれら薬物の作用態度を検討し

た.

実験方法

2~3kgの雄ウサギより3~4cmの結腸紐を摘出し、32°Cに保温し、95% O₂と5% CO₂の混合ガスを通した159.6mM KCL液 (CaCl₂ 2.2mM, MgCl₂ 2.1mM, NaHCO₃ 5.9mM およびグルコース 2.8mMを含む) につるし反応を等張性に記録した。

また、3匹の雄ウサギ (体重2~3kg) より結腸紐を摘出し、Takayanagi *et al.*²⁾ にしたがってマイクロソーム分画をとり、20μMに⁴⁵Ca (0.02 μCi/ml) を含んだ10mM塩酸トリス-バッファーにおいて10分間Caを取込ませたあと、Ca-遊離実験は32°Cにおいて10倍に希釈することによって行った^{2,3)}。

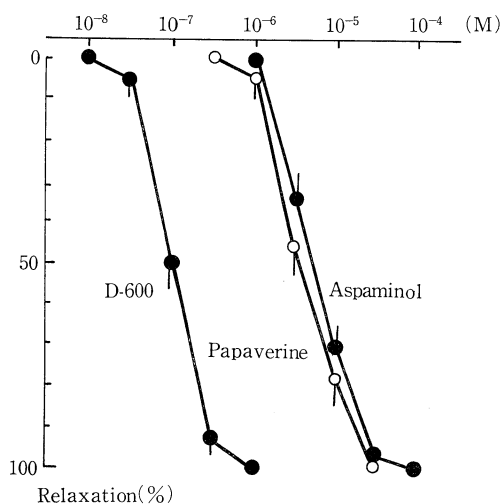
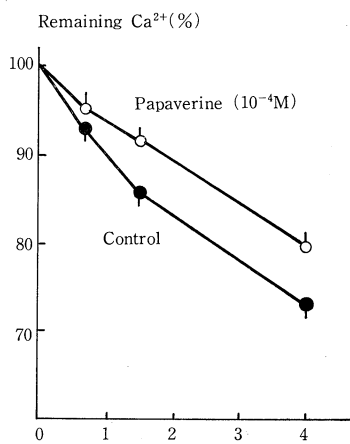
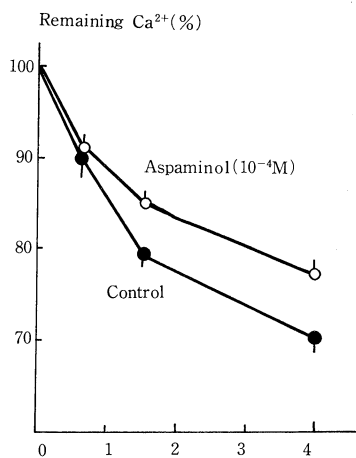
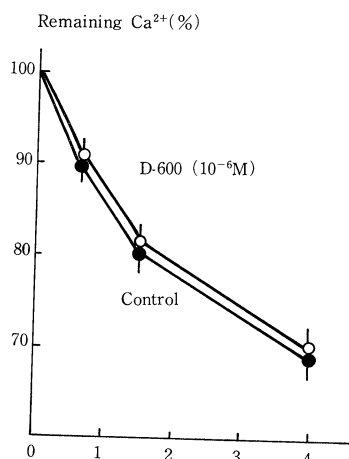


Fig. 1. Dose relaxation curve of D-600, aspaminol and papaverine. Values are presented as the means with S.E. of 8 experiments.

Fig. 2. Effects of D-600, aspaminol and papaverine on Ca-release from the Ca-incorporated microsomal fractions of rabbit taenia coli. The amount of Ca²⁺ in microsomal fractions at 0 time has been considered as 100%. Values are presented as the means with S.E. of 5 experiments. The values in the presence of aspaminol or papaverine are significantly ($p < 0.05$) different from the corresponding control values at the incubation times of 1.5 and 4 min.



Time (min)

Fig. 2.

実験結果

KCl で脱分極をした結腸紐の用量弛緩反応曲線は図1のように求められた。故に、以下の実験では最大反応を示す用量として、D-600 (Ca-拮抗薬) は 10^{-6} M を、非特異的弛緩作用を有するアスパミノール (1, 1-diphenyl-3-piperidinobutanol hydrochloride) およびパパベリンは 10^{-4} M を用いた。

Ca-遊離実験に用いた溶液から ATP (3mM) を除くと、マイクロソーム分画からの遊離速度が速すぎるので、本実験においては ATP (3mM) を加えた溶液を用いた。Ca-遊離はアスパミノールおよびパパベリンの 10^{-4} M によって、incubation time が 1.5 および 4.0 分で有意に抑制されたが、D-600 (10^{-6} M) によってはほとんど影響されなかった。

考 察

パパベリン、アスパミノールおよび D-600 は脱分極した組織による Ca-取込みを抑制し¹⁾、アスパミノールと D-600 は平滑筋マイクロソーム分画による Ca-取込みも抑制する³⁾。一方パパベリンは低用量によっては Ca-取込みを促進し、高用量によっては取込みの促進は観察されなかった^{3,4)}。パパベリンのこの複雑な作用態度はパパベリンもっているホフホジェステレース阻言作用によるサイクリック AMP のもっている Ca-取込み促進作用と、パパベリン自作による Ca-取込み抑制の二重作用によると考えられる。ところで、アスパミノールと Ca-拮抗薬は Ca-取込みを抑制することでは極めて類似するが³⁾、本実験において、Ca-拮抗薬である D-600 はマイクロソーム分

画からの Ca-遊離にほとんど影響を与えない点ではアスパミノールと明確に異なる。非特異的平滑筋弛緩作用をするパパベリンやアスパミノールは細胞外液からの Ca^{2+} の取込みの抑制とともに細胞膜成分からの Ca^{2+} の遊離の抑制によって平滑筋を弛緩させるのに対して、Ca-拮抗薬である D-600 は主として細胞外液からの Ca の取込みの抑制によって弛緩反応をおこすものと考えられる。

文 献

- 1) Takayanagi, I., Karasawa, A. and Kasuya, Y. (1978). Relaxation of depolarized guinea pig taenia caecum induced by some antispasmodics. *Europ. J. Pharmacol.* **50**: 137-143.
- 2) Takayanagi, I., Hongo, H., Hisayama, T. and Kasuya, Y. (1979). Effects of acetylcholine and histamine on mechanical activity of rabbit taenia coli, Ca-incorporation and Ca-release in its microsomal fraction. *J. Pharm. Dyn.* **2**: 212-218.
- 3) Takayanagi, I., Hisayama, T. and Suzuki, S. (1980). Effects of nonspecific smooth muscle relaxant and Ca-blocker on Ca-release and Ca-binding in microsomal fraction from rabbit taenia coli. *Japan. J. Pharmacol.* **30**: 641-646.
- 4) Takayanagi, I., Hisayama, T., Yoshida, Y. and Koike, K. (1980). Effects of of nonspecific smooth muscle relaxants on calcium by microsomal fraction and their inhibitory action in rabbit taenia coli. *J. Pharm. Dyn.* **3**: 160-166.

諸種動物の内肛門括約筋運動の神経性調節

岡山大学医学部 第二生理学教室

中山 沃, 水谷 雅年, 禰屋 俊昭

イヌ, ネコ, ウサギ, モルモット, ラットの内肛門括約筋 (以下内括約筋) の収縮運動を生体内で記録し, 自律神経の遠心性および求心性刺激効果を検討し, さらに摘出標本を用いて自律神経作動薬などの作用を調べ, 生体内での反応と比較検

討したので報告する。

実験方法

実験動物はすべて麻酔し, ほとんどの動物でガラミンを静注し, 人工呼吸を行った。内括約筋の

収縮は Oddi 括約筋の収縮記録に用いたトランスジューサ (Nakayama, 1973) を肛門内に挿入し記録した。

実験結果及び考察

A. 交感性作用. イヌ, ネコの交感神経 (下腹神経, 結腸神経) の末梢端刺激および *noradrenaline* と *adrenaline* の静注は内括約筋の収縮を起こした. ウサギ, ラット, モルモットの交感神経刺激は内括約筋の弛緩をひき起こすが, モルモットでは収縮を起こすこともあった.

モルモットで *phenylephrine* の静注は緊張の上昇をひき起こしたが, *adrenaline* の静注では収縮, 弛緩の両様の効果を示した. 摘出標本においては上述のすべての動物で α 性収縮と β 性弛緩を認めた.

B. 副交感性作用. イヌの骨盤神経の末梢端刺激では内括約筋の弛緩をひき起こした. *atropine* の静注後, 内括約筋の緊張は著しく低下したが, なお骨盤神経の弛緩効果は現われた. ネコ, ウサギの摘出標本では *acetylcholine* (10^{-9} , 10^{-8} g/ml)

で収縮した. それ故骨盤神経刺激の弛緩効果は非アドレナリン性ニューロンの活動によると推量される.

C. 副交感神経 (骨盤神経) の求心性刺激効果. 骨盤神経は排便反射の主要な求心性神経を含んでいる. イヌでこの神経の直腸枝の求心性刺激は内括約筋を弛緩させる. それ故排便反射における内括約筋の弛緩は, 粘膜の機械的刺激による Auerbach 神経叢を介する内反射だけでなく, 脊髓反射も関与するといえることができる. この弛緩反応も非アドレナリン性抑制ニューロンの活動によるものであろう.

D. 交感神経 (下腹神経, 結腸神経) の求心性刺激. イヌ, ネコの下腹神経あるいは結腸神経を求心性に電気刺激すると内括約筋は収縮する. この亢進反射をひき起こす求心性ニューロンは内臓知覚特に痛覚に関与するものと考えられる. 平滑筋臓器の痛覚は筋が緊張性に強く収縮するとか, 筋が強く伸展された時にひき起こされる. それ故この痛覚受容器は筋層にあると推量される. そこで内括約筋の口側約 5 cm ~ 10 cm にわたって直腸

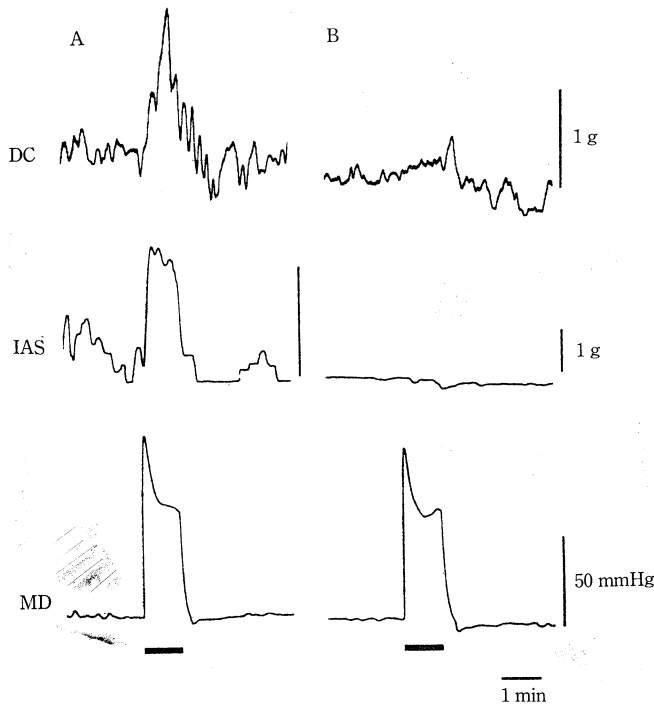


図 1. イヌの遠側結腸 (DC) と内肛門括約筋 (IAS) の運動に対する直腸筋伸展 (MD) の効果.
A: 対照, B: Th₁₁ 以下の脊髓破壊.

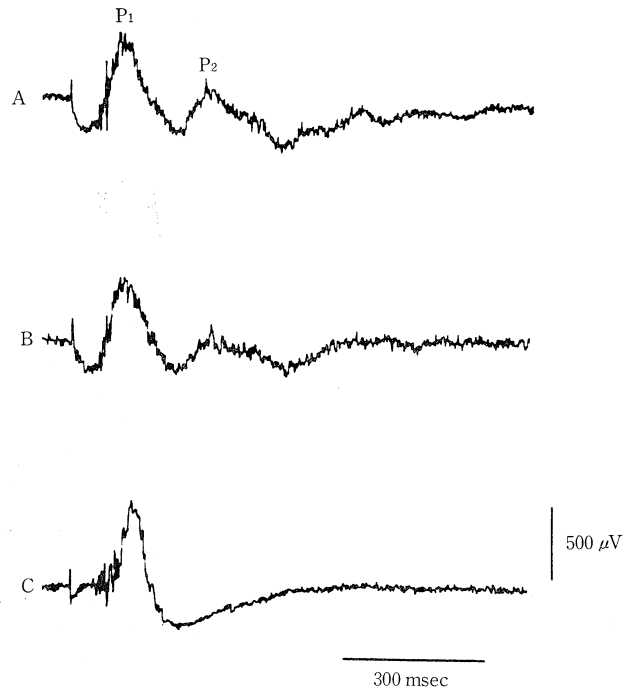


図 2. イヌの右下腹神経の求心性刺激による左下腹神経の遠心性誘発電位 (刺激間隔は 1.25 秒, 50 回加算).

A: 除脳後, B: Th₁₁ で脊髓横断, C: Th₁₁ から L₅ までの脊髓破壊.

に縦切開を加えた後, この部分 (長さ約 5 cm) の粘膜下組織を筋層から剝離切断した後, この部位にゴム球を挿入し, この筋層盲管を加圧伸展し, 内括約筋に対する効果を検討した. ゴム球に水を注入し, 50 mmHg 位に加圧伸展すると内括約筋は収縮し, 伸展部よりも口側の結腸は収縮する. Th₁₁ で脊髓を横断しても同様の反応が得られるが, これ以下の脊髓をすべて破壊するとこれらの反応はすべて消失した (図 1). また dibenamine 20 mg/kg を静注した後は, 内括約筋の収縮反応は全く消失した.

ウサギにおいては下腹神経の求心性刺激は遠心性刺激と同様に内括約筋の弛緩をひき起こした.

E. 交感神経の求心性刺激による交感神経の遠心性誘発電位の記録. 上述 (D) の反射効果が遠心性に交感神経を経由してひき起こされる根拠を明らかにする目的で, 一側の下腹神経を求心性に刺激し, 他側の下腹神経の遠心性誘発電位を記録した. 視床下部以上を除脳したイヌを用い, 6 V, 1 msec で 50~100 回加算した. 刺激開始後平均 104 msec にピークをもつ山 (図 2, P₁) と 265 msec に

ピークをもつ山 (図 2, P₂) とが記録された. Th₁₁ で脊髓を横断してもほとんど変りなく 2 つの山が記録される. ついで Th₁₁ と L₅ の間の脊髓を破壊すると第 2 の山は消失し, 第 1 の山のみが残る. この第 1 の山は C₆ の投与によって消失する. それ故この反応は脊椎傍あるいは脊椎前神経節でシナプスを介する反応と考えられるが, Langley ら (1894) と Kreulen ら (1979) の研究から後者に属する下腸間膜動脈神経節を介すると考える方が妥当であろう. この神経節を介する反射が内括約筋や結腸にあるかどうかについては今後検討したい.

文 献

- 1) Kreulen, D.L., and Szurszewski, J.H. (1979). Reflex pathways in the abdominal prevertebral ganglia: evidence for a colocolonic inhibitory reflex. *J. Physiol.* **295**: 21-32.
- 2) Langley, J.N., and Anderson, H.K. (1894). On reflex action from sympathetic ganglia. *J. Physiol.* **16**: 410-440.